

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

<奨励賞>

1. 候補者

研究題目：(和)	腸管での栄養素認識と消化管ホルモン分泌に関する研究		
(英)	Study on nutrient sensing and gut hormone secretion		
氏名：(和)	比良 徹		
(英)	Tohru Hira		
所属機関：(和)	北海道大学 大学院農学研究院 応用生命科学部門 食品科学分野 食品栄養学研究室、助教		
(英)	Laboratory of Nutritional Biochemistry, Division of Applied Bioscience, Research Faculty of Agriculture, Hokkaido University, Assistant Professor		
学位：	博士(農学)	最終学歴：	平成11年9月、北海道大学大学院 農学研究科 農芸化学専攻 博士後期過程修了
専門分野	①栄養生理学、②栄養生化学、③分子栄養学、④公衆栄養学、⑤臨床・病態栄養学、⑥食生態学、⑦調理科学、⑧食品化学・食品分析学、⑨食品機能学、⑩食品工学、⑪食品加工・流通・貯蔵学、⑫食品衛生・安全学、⑬生理学、⑭生化学、⑮分子生物学、⑯臨床医学(内科系)、⑰臨床医学(外科系)、⑱その他		
履歴	平成12年～15年 日本学術振興会特別研究員(北海道大学大学院農学研究科、英国 University of Manchester, School of Biological Sciences) 平成15年～16年 北海道大学大学院農学研究科 研究員 平成17年～北海道大学大学院農学研究科 助手		
会員番号：	0097934962	入会年度：	1997年度入会(平成9年)

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

<p>消化管は、管腔内に流入した栄養素を感知し、消化管ホルモン分泌や神経系を介して消化酵素分泌や、腸管運動、糖代謝、食欲など多くの生理応答を調節する。本研究では、腸上皮に散在する消化管内分泌細胞が、管腔内の栄養素を認識して消化管ホルモンを分泌する機構の解明を目指し、培養細胞における細胞内情報伝達経路解析、カニューレーション技術を駆使した腸管組織、覚醒ラットでの生理学的解析により、以下の知見を得た。</p> <p><アミノ酸、食品ペプチドによる CCK 分泌機構の解明></p> <p>膵酵素分泌、満腹感誘導等の作用をもつ消化管ホルモン Cholecystokinin (CCK)は、管腔内のペプチド、アミノ酸、脂肪酸などにより分泌が促進される。CCK 産生細胞株を用い、GPCR の一つ Calcium-sensing receptor (CaSR)が、フェニルアラニンや大豆由来塩基性ペプチドの受容体として CCK 分泌に関与することを見出した。</p> <p>また、高い CCK 分泌活性をもつ大豆βコングリシニンペプチドを経口投与することで、ラットならびにヒトにおいても食欲が抑制されることを示した。</p> <p><食品ペプチドによる GLP-1 分泌機構の解明と血糖上昇抑制の確立></p> <p>消化管ホルモン Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)は、インスリン分泌促進、膵β細胞保護</p>

などの作用をもち、内因性 GLP-1 の増加は耐糖能不全の予防、改善に有効と期待される。

食品ペプチドによる GLP-1 分泌促進に着目し、トウモロコシ由来のペプチドに強い GLP-1 分泌活性を見出した。門脈、腸間膜静脈カニューレーションを用いた動物試験により、このペプチドが腸管部位によって異なる機構により GLP-1 分泌を誘導することを明らかにした。

また、このペプチドを覚醒ラットの回腸へ投与することで、GLP-1 分泌が誘導され、これによるインスリン分泌促進を介して、血糖上昇が抑制されることを示した。さらに、このペプチドの回腸内投与により血中 DPP-IV (GLP-1 を不活性化する酵素) 活性が低下することを見出し、食品ペプチドが GLP-1 の分泌促進と分解抑制の両作用を介して血糖上昇を抑制する、という新たな生理機能を持つことを示した。

これらの研究成果は、食品成分による消化管ホルモン分泌制御を介した、メタボリック症候群の予防、病態改善へ応用しうるものであり、今後さらに進展させる必要があると考える。

3. 報文等のリスト

(1) 論文等 (20 編以内)

主要な 5 編に○印を付すこと。

1. Nakajima S, Hira T, Tsubata M, Takagaki K, Hara H, Potato extract (Potein®) suppresses food intake in rats through inhibition of luminal trypsin activity and a direct stimulation of cholecystokinin secretion from enteroendocrine cells. *J Agric Food Chem*, 59(17):9491-9496, 2011.
- ② Hira T, Mori N, Nakamori T, Furuta H, Asano K, Chiba H, Hara H, Acute effect of soybean beta-conglycinin hydrolysate ingestion on appetite sensations in healthy humans. *Appetite*, in press, 2011, (PMID: 21855587).
3. Sufian KN, Hira T, Nakamori T, Furuta H, Asano K, Hara H, Soybean β -Conglycinin Bromelain Hydrolysate Stimulates Cholecystokinin Secretion by Enteroendocrine STC-1 Cells to Suppress the Appetite of Rats under Meal-Feeding Conditions. *Biosci Biotechnol Biochem* 75(5):848-853, 2011.
4. * Hira T, Muramatsu M, Okuno M, Hara H, GLP-1 secretion in response to oral and luminal palatinose (isomaltulose) in rats. *J Nutr Sci Vitamnol*, 57(1):30-35, 2011.
- ⑤ Mochida T, Hira T, Hara H, The corn protein, Zein, hydrolysate administered into the ileum attenuates hyperglycemia via its dual action on GLP-1 secretion and DPP-IV activity in rats. *Endocrinology*, 151:3095-3104, 2010.
6. Nakajima S, Hira T, Eto Y, Asano K, Hara H, Soybean β -51-63 peptide stimulates cholecystokinin secretion via a calcium-sensing receptor in enteroendocrine STC-1 cells. *Regul Pept*, 159:148-155, 2010.
- ⑦ Hira T, Mochida T, Miyashita K, Hara H, GLP-1 secretion is enhanced directly in the ileum, but indirectly in the duodenum by a newly identified potent stimulator, zein hydrolysate in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 297(4):G663-G671, 2009.
8. Izumi H, Ishizuka S, Inafune A, Hira T, Ozawa K, Shimizu T, Takase M, Hara H, α -Lactalbumin Hydrolysate Stimulates Glucagon-Like Peptide-2 Secretion and Small Intestinal Growth in Suckling Rats. *J Nutr*, 139 (7):1322-1327, 2009.
9. Hira T, Maekawa T, Asano K, Hara H, Cholecystokinin secretion induced by beta-conglycinin peptone depends on Galphaq-mediated pathways in enteroendocrine cells. *Eur J Nutr*, 48 (2):124-127, 2009.
- ⑩ Hira T, Nakajima S, Eto Y, Hara H, Calcium-sensing receptor mediates phenylalanine-induced cholecystokinin secretion in enteroendocrine STC-1 cells. *FEBS J*, 275 (18):4620-4626, 2008.
11. Sufian M, Hira T, Asano K, Hara H, Peptides derived from 'Dolicholin', a phaseolin-like protein in country beans (*Dolichos lablab*), potently stimulate cholecystokinin secretion from enteroendocrine STC-1 cells. *J Agric Food Chem*, 55 (22):8980-8986, 2007.
12. Hira T, Takahashi K, Hara H, Sucrose fatty acid ester suppresses pancreatic secretion accompanied by peptide YY release in pancreatico-biliary diverted rats. *Exp Physiol*, 92(4):687-94, 2007.

13. Stewart G, Hira T, Higgins A, Smith CP, McLaughlin JT, Mouse GPR40 receptor heterologously expressed in *Xenopus oocytes* is activated by short, medium and long chain fatty acids. *Am J Physiol Cell Physiol*, 290(3):C785-92, 2006.
- ⑭ Hira T, Elliott AC, Thompson DG, Case RM, McLaughlin JT, Multiple fatty acid sensing mechanisms operate in enteroendocrine cells: novel evidence for direct mobilization of stored calcium by cytosolic fatty acid. *J Biol Chem* 279:26082-26089, 2004.
15. Hira T, Ohyama S, Hara H, L-homoarginine suppresses exocrine pancreas in rats. *Amino Acids* 24:389-396, 2003.
16. Hira T, Hara H, Tomita F, Aoyama Y, Casein binds to the cell membrane and induces intracellular calcium signals in the enteroendocrine cell: a brief communication. *Exp Biol Med* 228:850-854, 2003.
17. Hira T, Hara H, Tomita F, Characterization of binding between the rat small intestinal brush-border membrane and dietary proteins in the sensory mechanism of luminal dietary proteins. *Biosci Biotechnol Biochem* 65:1007-1015, 2001.
18. Hira T, Hara H, Kasai T, Guanidino group is involved in the stimulation of exocrine pancreatic secretion by protamine in normal and chronic bile-pancreatic juice-diverted rats. *Pancreas* 18:165-171, 1999.
19. Hira T, Hara H, Aoyama Y, Stimulative effect of a casein hydrolysate on exocrine pancreatic secretion that is independent of luminal trypsin inhibitory activity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 63:1192-1196, 1999.
20. Hira T, Hara H, Kasai T, Stimulation of exocrine pancreatic secretion by soybean trypsin inhibitor does not depend on the masking of luminal trypsin activity in rats that have bile-pancreatic juice diverted into the ileum. *Pancreas* 15:285-290, 1997.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

<大会での座長>—2回

- ・第63回大会(平成21年、長崎ブリックホール、長崎市)
一般講演 第2日目 H会場 栄養生理:タンパク質・アミノ酸代謝—3
2h-01p~2H-06p
佐伯 徹、比良 徹
- ・第61回大会(平成19年、国立京都国際会館、京都市)
一般講演 第3日目 J会場 栄養生理—消化・吸収
3J-8a~3J-14a
比良 徹、都築 毅

<大会での一般演題>—12演題

- ・第 65 回大会(平成23年、お茶の水女子大学、東京)
【3D-07a】史 文磊、待井 沙織、中村 早岐、永峰 里花、鏑田 仁人、高垣 欣也、比良 徹、原博、津田 孝範「甘藷若葉「すいおう」の糖尿病抑制作用の検討」
【3I-05p】樋口 謹行、比良 徹、原 博「トウモロコシ Zein 加水分解物はラットへの経口投与によりインクレチン分泌を介して血糖上昇を抑制する」
【3C-01p】須田 和希、比良 徹、KAOSAR SUFIAN、原 博「ビール酵母抽出物中の CCK 分泌促進ペプチドの探索とラットでの食欲抑制作用」
【3C-15p】中島 進吾、比良 徹、Sufian Kaosar、江藤 譲、原 博「Calcium-sensing receptor は CCK 産生細胞における食品ペプチド受容体として多様なペプチドを認識する」
- ・第 64 回大会(平成22年、アスティ徳島、徳島市)
【2K-18p】真島 明日香、松田 朋子、草場 宣廷、神谷 智康、池口 主弥、高垣 欣也、比良 徹、原 博「ポテイン®の食欲へ及ぼす効果 (1)ヒト長期摂取による抗肥満作用の検証」
【2K-19p】松田 朋子、真島 明日香、草場 宣廷、神谷 智康、池口 主弥、高垣 欣也、比良 徹、原 博「ポテイン®の食欲へ及ぼす効果 (2) 健常成人での単回摂取による空腹感緩和作用の検証」

【3D-01a】Sufian Md. Kaosar Niaz Bin、比良 徹、原 博「ペプシンで加水分解した豆類が消化管内分泌細胞株 STC-1 からの CCK 分泌を最も強く刺激する」

【3D-04a】村松 茉耶、比良 徹、江藤 譲、原 博「プロタミンはラット腸管において GLP-1 分泌を刺激し血糖上昇を抑制する」

【3H-04a】中島 進吾、比良 徹、Sufian Kaosar、江藤 譲、原 博「CCK 産生細胞において Calcium-sensing receptor はペプトン受容体として機能する」

・第 63 回大会 (平成21年、長崎ブリックホール、長崎市)

【2H-02p】持田 泰佑、比良 徹、原 博「トウモロコシ Zein 加水分解物はラット腸管において GLP-1 分泌を刺激して血糖上昇を抑制する」

・第 62 回大会 (平成20年、女子栄養大学、坂戸市)

【2G-60A】中島 進吾、比良 徹、原 博「大豆由来 β 51-63 ペプチドは Calcium-sensing receptor を介して STC-1 細胞の Cholecystokinin 分泌を刺激する」

・第 61 回大会 (平成19年、国立京都国際会館、京都市)

【3J-8a】谷仲 真太郎、井浦 和也、比良 徹、原 博「 α -カゼインによる STC-1 細胞からのコレシストキニン分泌には $G\alpha_s$ タンパクが関与する」

< JNSV 査読 >

・2報 (平成19年、平成22年)

< 北海道支部での活動 >

・幹事 (会計担当) : 平成17年度より継続

(3) 特記事項

・日本アミノ酸学会第 4 回学術大会 ポスター賞

村松 茉耶、比良 徹、江藤 譲、原 博「ラットにおける Calcium-sensing receptor アゴニストによる血糖上昇抑制作用とその作用機構」(指導学生:村松 茉耶)2010年9月16日

・The 18th International Symposium on Regulatory Peptides, Poster Award

S Nakajima, T Hira, K Sufian, Y Eto, H Hara, Calcium-sensing receptor is a sensor for dietary peptides to stimulate cholecystokinin secretion in the enteroendocrine cell line STC-1. (指導学生:中島 進吾)2010年9月5-8日

・日本食物繊維学会第 13 回学術集会奨励賞

持田 泰佑、比良 徹、原 博「トウモロコシの難消化性たんぱく質 Zein の加水分解物によるラットにおける Glucagon-like peptide-1 分泌機構」(指導学生:持田 泰佑)2008年11月22日