

令和 4年 11月 11日

報道機関 各位

嗅覚が全身の脂質利用を促進する

新しい代謝調節機構を発見

～匂いを利用して糖尿病を予防する～

(記者会見のご案内)

■ ポイント

- ・「嗅覚」が「脂質」の代謝調節に重要な役割を果たしていることを発見しました。
- ・食べ物の匂いを嗅ぐと、食前・食後の脂質の動員と利用を促進し、長期的には糖尿病を防止する可能性が示唆されました。
- ・嗅覚系は肥満や糖尿病といった生活習慣病をはじめ、様々な疾患に対して新たな創薬標的となり得ることを明らかにしました。

ついで、以下のとおり記者会見を開催しますので、取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

記

【日時】 2022年11月14日(月) 9:30～ 開場・受付開始
10:00～11:00 記者会見

【場所】 国立大学法人富山大学 災害対策プラザ 2階
(〒930-8555 富山県富山市五福 3190 番地)

【出席者】 国立大学法人富山大学 学長 齋藤 滋
国立大学法人富山大学 理事・副学長(研究担当) 北島 勲
国立大学法人富山大学 学術研究部(薬学・和漢系) 教授 笹岡 利安
国立大学法人富山大学 学術研究部(薬学・和漢系) 教授 恒枝 宏史

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
ワクチン・アジュバント研究センター プロジェクトリーダー 安居 輝人

■ 概要

国立大学法人富山大学学術研究部（薬学・和漢系）の恒枝宏史（つねき ひろし）教授、笹岡利安（ささおか としやす）教授と国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の安居輝人（やすい てるひと）プロジェクトリーダーの研究グループは、五感機能の一つである「嗅覚」が「脂質」の代謝調節に重要な役割を果たすことを発見しました。

嗅覚を刺激することは、匂いの感知だけでなく、記憶を呼び起こしたり、自律神経系や免疫系を介して全身に影響を与えたりすることが知られています。しかし、食事の際、食前に食べ物の匂いを嗅いでから食べると、代謝機能が促進するかはこれまで不明でした。また、肥満や2型糖尿病は嗅覚障害と関連があることは知られていましたが、食べ物の匂いを嗅いでから食べる生活習慣が代謝疾患の防止につながるかも不明でした。そこで本研究では、実験動物（マウス）を用いて、食前にエサの匂いを嗅がせたところ、糖代謝は不変でしたが、脂質代謝が促進されました。その特長として、嗅覚刺激は、食前では体内を循環する脂質の量を増やしてエネルギー不足を補い、食後では脂質の燃焼を高めてエネルギー利用を促進させました。さらに高脂肪食を食べて肥満になる状況でも、エサの匂いを嗅いでから食べることにより、血糖値の上昇を抑え、糖尿病の発症が防止されました。

本研究成果は、糖尿病の防止に嗅覚系が重要な標的であることを世界で初めて示すものです。今後、2型糖尿病を初めとして多数の脂質代謝関連疾患の予防法・治療法開発において、「嗅覚」を標的とした創薬開発が期待されます。

今回の研究成果は、英国科学雑誌「Nature Metabolism」（オンライン版）において、2022年11月15日（火）午前1時（日本時間）

（11月14日（月）午後4時（グリニッジ標準時））に掲載されます。

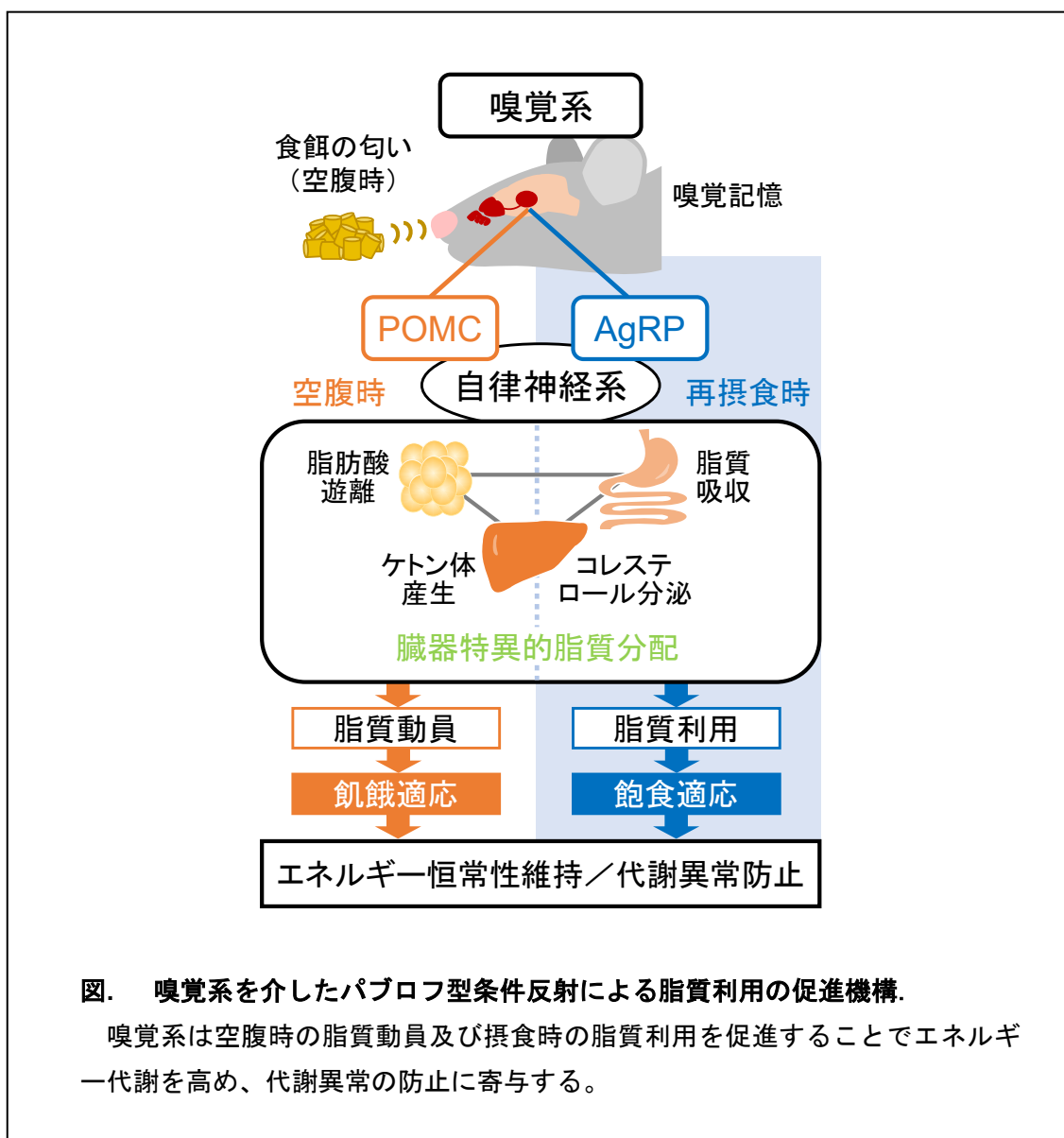
■ 研究の背景

ロシアの生理学者イワン・パブロフは今から100年以上前に犬を用いた実験で、空腹時においてエサに関係する知覚情報を捉えると、食前にもかかわらず、消化や吸収機能が高まることを発見しました。それ以来、「パブロフの条件反射」は多方面で研究されてきましたが、「嗅覚」が代謝機能に及ぼす影響は不明のままでした。最近、複数の研究グループが、嗅覚の感受性を遺伝子操作で変化させたマウスを用いて、嗅覚と代謝機能の関係を調べていますが、統一見解は得られておらず、しかも「食べ物の匂い」に注目した研究はこれまで行われていませんでした。また、ヒトにおいては、2型糖尿病と嗅覚障害に関連があることが報告されています。しかし、その因果関係は明らかにされておらず、嗅覚系が代謝異常の防止に寄与するかは不明でした。

■ 研究の内容・成果（図参照）

今回の研究ではマウスを用いて、1）空腹時における嗅覚刺激が脂質代謝に及ぼす影響とその機序を解析し、さらに2）長期の嗅覚刺激が2型糖尿病の発症を防止するか検証しました。

1) 空腹時マウスの嗅覚をエサの匂いで刺激した結果、血糖値は不変でしたが、血中の遊離脂肪酸（特に代謝改善に関わる不飽和脂肪酸）が増加し、それに伴いケトン体（ β -ヒドロキシ酪酸）産生が上昇しました。その作用機序を解析した結果、エサの匂いを認知すると、視床下部プロオピオメラノコルチン産生（POMC）神経を介して交感神経系が活性化し、脂肪組織からの脂肪酸の遊離を促進することを明らかにしました。さらに、エサの匂いを嗅いだ後に摂食すると、血糖値やインスリン感受性は不変でしたが、全身の脂質燃焼効率が増加しました。そのメカニズムは、嗅覚系が視床下部アグーチ関連ペプチド産生（AgRP）神経を介して食後の交感神経系活性化を抑制すること、さらに、消化管の脂質吸収、及び肝臓代謝機能の増加、脂肪組織や骨格筋の代謝機能の抑制など、組織ごとに機能を調整して代謝機能を最適化することを発見しました。



2) 肥満を引き起こす高脂肪食を摂取させたマウスに対し、食前にエサの匂いによる嗅覚刺激を行うと、インスリン抵抗性の改善と血糖値維持による糖尿病発症が防止されました。

このように、嗅覚系を介した「パブロフの条件反射」は脂質代謝を促進し、脂質の過剰摂取に伴う代謝異常を防止することを明らかにしました。

■今後の展開

今回の研究により、哺乳類（マウス）において、嗅覚系が脳を介して脂質利用を促進して2型糖尿病の発症を防止することが明らかになり、嗅覚系が新たな創薬標的となり得ることを初めて示しました。これまで、糖尿病などの代謝異常の防止には、脳を含む臓器間ネットワークへの介入が重要であることは知られていましたが、具体的な介入法は未知でした。本研究成果を基に、嗅覚刺激による脳機能の調節を活用した臨床研究が進展し、生活習慣病をはじめとした多くの疾患の予防・治療法が開発されることが期待されます。

【用語解説】

- ・プロオピオメラノコルチン産生（POMC）神経とアグーチ関連ペプチド産生（AgRP）神経：視床下部弓状核に存在し、全身のエネルギー状態を感知する2つの神経系。空腹時にはAgRP神経活動が、満腹時にはPOMC神経活動が優位となる。エネルギーバランスの変化がこれらの神経活性バランスの変化に変換され、その後の適応反応の方向性を決定する。
- ・パブロフ型条件反射：約100年前にロシアの生理学者イワン・パブロフが発見した空腹時の適応反応。空腹の犬が、食餌の合図となる音を聞いただけで、食餌がなくても唾液を分泌することを示した「パブロフの犬」の実験が有名。
- ・遊離脂肪酸：白色脂肪組織に貯蔵された中性脂肪が空腹時に分解され、血中に放出される脂肪酸。空腹時に末梢の各臓器で利用される重要なエネルギー基質。
- ・不飽和脂肪酸：飽和脂肪酸よりも融点が高いのが特徴。不飽和脂肪酸のオレイン酸は、飽和脂肪酸のパルミチン酸が誘発する炎症やインスリン抵抗性を防止することが知られている。
- ・ケトン体：空腹時に肝臓で脂肪酸を原料に産生され、脳や骨格筋、心筋などで利用される重要なエネルギー基質。近年、ケトン体の生理作用として臓器保護効果も注目されている。

- ・インスリン抵抗性：肥満や加齢に伴い、肝臓、骨格筋、脂肪組織などのインスリン標的組織においてインスリンが効きにくくなる状態。メタボリックシンドロームの病態基盤であり、2型糖尿病などの生活習慣病を誘発する。
- ・臓器間ネットワーク：脳を含む複数の臓器が、自律神経系や液性因子を介して協調的に生体機能を発揮する機構。

【論文詳細】

論文名：

Food odor perception promotes systemic lipid utilization

著者：

Hiroshi Tsuneki, Masanori Sugiyama, Toshihiro Ito, Kiyofumi Sato, Hiroki Matsuda, Kengo Onishi, Koharu Yubune, Yukina Matsuoka, Sanaka Nagai, Towa Yamagishi, Takahiro Maeda, Kosuke Honda, Akira Okekawa, Shiro Watanabe, Keisuke Yaku, Daisuke Okuzaki, Ryota Otsubo, Masanori Nomoto, Kaoru Inokuchi, Takashi Nakagawa, Tsutomu Wada, Teruhito Yasui, Toshiyasu Sasaoka

掲載誌：

Nature Metabolism, 2022年11月14日号

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部薬学・和漢系

教授 笹岡利安（ササオカ トシヤス）

TEL：076-434-7550(直通) Email：tsasaoka※pha.u-toyama.ac.jp

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

研究支援部研究支援課

TEL：072-641-9803 E-mail：shien-div※nibiohn.go.jp

【本記者会見に関する問い合わせ先】

富山大学 総務部 総務課 広報・基金室

TEL：076-445-6028 Email：kouhou※u-toyama.ac.jp

(Email アドレスは※に@を入力して送信願います。)