

令和元年6月18日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09761

研究課題名(和文)高脂肪食による神経の炎症から肥満を来す機序の解析

研究課題名(英文)The mechanism of high fat diet induced neural inflammation and obese

研究代表者

迫田 秀之(Sakoda, Hideyuki)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：50376464

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：4週間以上の高脂肪食負荷マウスは、迷走神経節と視床下部のグレリン受容体発現が低下し、グレリンによる摂食亢進作用が消失した。この時、炎症も惹起されており、高脂肪食による慢性炎症の持続がグレリン受容体の発現量を減少させる可能性が示唆された。迷走神経節と視床下部の炎症と、グレリン摂食亢進作用の消失は、カロリー制限による体重減少で可逆的に改善した。高齢マウスは、高脂肪食を負荷すると、若年マウスより摂食カロリーと体重が増加する。高齢マウスでは迷走神経節のGLP-1受容体発現が低下し、GLP-1による摂食抑制効果が減弱する。高齢マウスは自律神経を介する摂食調節機構が減弱し高脂肪食による肥満を生じやすい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過栄養や糖代謝異常による慢性炎症が、迷走神経節や視床下部にも及び、ペプチド受容体の発現低下から摂食行動の異常に至る分子機序を明らかにした。加齢によって自律神経を介する摂食調節機構が減弱し高脂肪食による肥満を生じやすくなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In mice, ghrelin's orexigenic activity was abolished after 2-4 weeks HFD, consistent with the timing of accumulation and activation of macrophages and microglia in the nodose ganglion and hypothalamus. Calorie-restricted weight loss restored ghrelin responsiveness and alleviated the upregulation of macrophage/microglia activation markers and inflammatory cytokines. Aged mice easily gained weight during short-term HFD feeding, and required many days to adapt their energy intake. One-day HFD in aged mice induced inflammation in the distal colon, but not in the nodose ganglion or hypothalamus. The anorexic effect of GLP-1 was attenuated in aged mice. mRNA expression of the gene encoding the GLP-1 receptor in the nodose ganglion was significantly lower in aged mice than in young mice. These findings suggest that adaptation of energy intake regulation was attenuated in aged mice, causing them to become obese in response to short-term HFD feeding.

研究分野：糖尿病

キーワード：グレリン 肥満 摂食中枢 自律神経 炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高脂肪食や肥満により、全身の臓器に炎症が惹起されて、様々な疾患の原因となっている。動脈硬化や急性冠症候群の発症進展には、動脈壁の炎症によるサイトカインの放出が関与している。肝臓、骨格筋や脂肪組織などインスリン作用臓器の慢性炎症は、インスリン抵抗性を惹起し、膵島の慢性炎症はインスリン分泌能を低下させて、2型糖尿病発症の一因となっている。中枢において、高脂肪食や肥満では、強力な摂食抑制ペプチドのレプチンを投与しても摂食が抑制されない、レプチン抵抗性が生じていることが報告されている。

申請者は、高脂肪食による過食、肥満のメカニズムを明らかにする研究を進めている。空腹や摂食など末梢のエネルギー情報は、消化管から迷走神経を介して中枢の食欲中枢に伝わる。迷走神経は、頸部の迷走神経節の細胞体から、末梢組織と延髄孤束核にニューロンを伸ばし、そこでニューロンを変えて視床下部の食欲中枢に刺激を伝えている。グレリンは胃から分泌され食欲を促す摂食行動の調節に重要なペプチドであり、グレリンは迷走神経を抑制することで刺激を視床下部に伝えていることが明らかにされている。マウスに3月間高脂肪食を負荷した時に、グレリンによる摂食亢進作用が消失することを見出した。グレリンにより正常マウスでは酸素消費量が抑制されるが、高脂肪食負荷マウスではその抑制が消失していた。電気生理学検査で、グレリン刺激による迷走神経の抑制は高脂肪食負荷で消失し、視床下部の神経活性マーカーである Fos の発現も低下した。高脂肪食により迷走神経節と視床下部で、IL6 や TNF など炎症性サイトカインの発現が増えており、マイクログリアのマーカー Iba1 と CD11b 陽性細胞が増加し、その中でも CD86 陽性の M1 マクロファージが増加していた。高脂肪食負荷により視床下部と迷走神経節のグレリン受容体(GHSR)の発現が低下し、その下流の ERK シグナルが抑制されることが、高脂肪食によるグレリン抵抗性を惹起していることが示唆された。高脂肪食による炎症の神経を介する波及は、負荷後1日ですでに認められた。マウスに高脂肪食を1日負荷すると、迷走神経求心路と視床下部でマクロファージ/マイクログリアが増加した。大腸では、ゴブレット細胞の TLR4 発現が増加し、迷走神経節と視床下部では、炎症マーカー、Emr1, Iba1, Il6, TNFalpha の mRNA が増加しており、高脂肪食は、24時間で、腸管、迷走神経節、視床下部に炎症を惹起した。グレリン末梢投与と迷走神経腹腔枝の切断は、高脂肪食による炎症を減弱させた。したがって、高脂肪食による腸管の炎症は、迷走神経求心路を介して視床下部に伝わり、グレリンはその炎症の波及を防ぐ可能性がある。しかし、高脂肪食が長期にわたると、中枢における慢性炎症がレプチン抵抗性やグレリン抵抗性を生じて、末梢のエネルギー情報の中枢への伝達機構が破綻し、摂食行動の調節が機能しなくなり、また、中枢から末梢臓器への遠心性の情報伝達も破綻してくることが予想される。

2. 研究の目的

高脂肪食摂取により腸管の炎症が迷走神経を介して中枢に波及して、ペプチドによる摂食行動の調節機構に異常を生じ過食肥満を生じてくる。本申請では、グレリン抵抗性やレプチン抵抗性を生じる時期を特定して、その前後で迷走神経節における発現量やリン酸化、糖鎖修飾の変化する蛋白を同定する。候補蛋白の迷走神経や中枢における機能を解析

し、炎症や摂食調節における役割を明らかにして、肥満や糖脂質代謝異常の病態を明らかにし、新しい診断法や薬剤開発に繋げていく。

3. 研究の方法

高脂肪食を負荷したマウスで、腸管から迷走神経を介して中枢に炎症が波及する経過を経時的に観察し、グレリン抵抗性やレプチン抵抗性の生じる時期を特定する。その前後で迷走神経節から抽出した蛋白を二次元電気泳動し、蛋白量やリン酸化、糖鎖修飾の変化する蛋白を質量分析で同定する。得られた蛋白の、siRNA や cDNA を組み込んだアデノウイルスを作成し、迷走神経節や脳室内投与して、候補蛋白の発現量を増減させたマウスの摂食行動を観察し、候補蛋白の機能を明らかにする。

高齢マウスに高脂肪食を負荷した時の、体重、摂食量などを観察する。迷走神経節と視床下部の摂食関連ペプチドとその受容体の発現量を若年マウスと比較する。

4. 研究成果

末梢のエネルギー状況や摂食情報を消化管の自律神経が感知して中枢に情報を伝達している。高脂肪食摂取により惹起された腸管の炎症は、迷走神経を介して中枢に波及して、ペプチドによる摂食行動の調節機構に異常を生じ過食肥満を生じてくる。本申請では、グレリン抵抗性やレプチン抵抗性を生じる時期を特定して、その前後で迷走神経節における発現量やリン酸化、糖鎖修飾の変化する蛋白を同定する。候補蛋白の迷走神経や中枢における機能を解析し、炎症や摂食調節における役割を明らかにして、肥満や糖脂質代謝異常の病態を明らかにし、新しい診断法や薬剤開発に繋げていく。

60%高脂肪食を負荷したマウスを用いて、腸管と神経の炎症とグレリン作用を経時的に観察した。4週間以上の高脂肪食を摂取したマウスは、迷走神経節と視床下部のグレリン受容体発現が低下して、グレリンによる摂食亢進作用が消失した。この時、迷走神経節と視床下部では炎症も惹起されており、高脂肪食による慢性炎症の持続がグレリン受容体の発現量を減少させる可能性が示唆された。12週間の高脂肪食摂取による、腸管、迷走神経節と視床下部の炎症と、グレリン摂食亢進作用の消失は、カロリー制限による体重減少で可逆的に改善した。今後は、メサラジン投与して、腸管の炎症を抑制したマウスや高齢マウスに高脂肪食を負荷して、高脂肪食による腸管の炎症が神経を介して摂食行動に与える影響の詳細な機序を解明していく。

60週齢の高齢マウスに60%高脂肪食を負荷すると、若年マウスより摂食カロリーの増加が長期間持続して体重が増加しやすい。若年マウスは、1日の高脂肪食負荷で腸管および迷走神経節で炎症が惹起される。しかし、高齢マウスでは腸管の炎症は惹起されるものの、迷走神経節と視床下部では炎症が惹起されなかった。高齢マウスでは迷走神経節のGLP-1受容体発現が低下し、GLP-1による摂食抑制効果が減弱していた。以上の結果から、高齢マウスでは自律神経を介する摂食調節機構が減弱し高脂肪食による肥満を生じやすいと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13件)

Prolyl isomerase Pin1 binds to and stabilizes acetyl CoA carboxylase 1 protein, thereby supporting cancer cell proliferation.

Ueda K, Nakatsu Y, Yamamoto T, Ono H, Inoue Y, Inoue MK, Mizuno Y, Matsunaga Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Takahashi SI, Matsubara A, Asano T.

Oncotarget. 2019 Feb 26;10(17):1637-1648. doi: 10.18632/oncotarget.26691. eCollection 2019 Feb 26. PMID: 30899433

Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16.

Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Ueda K, Inoue MK, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Ryo A, Ono H, Minamino T, Takahashi SI, Ohno H, Yoneda M, Takahashi K, Ishihara H, Katagiri H, Nishimura F, Kanematsu T, Yamada T, Asano T.

Cell Rep. 2019 Mar 19;26(12):3221-3230.e3. doi: 0.1016/j.celrep.2019.02.066. PMID: 30893596

Impaired adaptation of energy intake induces severe obesity in aged mice on a high-fat diet
Tadashi Okada, Yuichiro Mita, Hideyuki Sakoda, Masamitsu Nakazato
Physiological Reports. 2019, 7(3):e13989. doi: 10.14814/phy2.13989.

The Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Suppresses the Progression of IgA Nephropathy, Possibly via Its Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Effects in the gddY Mouse Model.

Inoue MK, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Inoue Y, Matsunaga Y, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Morii K, Sasaki K, Masaki T, Suzuki Y, Asano T, Kushiyama A.

Int J Mol Sci. 2018 Dec 10;19(12). pii: E3967. doi: 10.3390/ijms19123967. PMID: 30544662

Roles of Gut-Derived Secretory Factors in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Their Possible Clinical Applications.

Okubo H, Kushiyama A, Nakatsu Y, Yamamotoya T, Matsunaga Y, Fujishiro M, Sakoda H, Ohno H, Yoneda M, Asano T.

Int J Mol Sci. 2018 Oct 8;19(10). pii: E3064. doi: 10.3390/ijms19103064. Review. PMID: 30297626

Protective Effect of Sex Hormone-Binding Globulin against Metabolic Syndrome: *In Vitro* Evidence Showing Anti-Inflammatory and Lipolytic Effects on Adipocytes and Macrophages.

Yamazaki H, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Kikuchi T, Kaneko S, Tanaka H, Asano T.

Mediators Inflamm. 2018 Jun 25;2018:3062319. doi: 10.1155/2018/3062319. eCollection 2018. PMID: 30046278

Analysis of peripheral ghrelin signaling via the vagus nerve in ghrelin receptor-restored GHSR-null mice.

Okada T, Waise TMZ, Toshinai K, Mita Y, Sakoda H, Nakazato M.:

Neurosci Lett, 681: 50-55 (2018) doi: 10.1016/j.neulet.2018.05.035

Restoration of metabolic inflammation-related ghrelin resistance by weight loss.

Naznin F, Toshinai K, Waise TZ, Okada T, Sakoda H, Nakazato M.

J Mol Endocrinol. 60(2):109-118. pii: JME-17-0192. doi: 10.1530/JME-17-0192. PMID:29233861

Trk-fused gene (TFG) regulates pancreatic β cell mass and insulin secretory activity.

Yamamotoya T, Nakatsu Y, Kushiyama A, Matsunaga Y, Ueda K, Inoue Y, Inoue MK, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Kiyonari H, Ishihara H, Asano T.

Sci Rep. 2017 Oct 12;7(1):13026. doi: 10.1038/s41598-017-13432-x. PMID:29026155

Neuromedin U suppresses glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β cells.

Zhang W, Sakoda H, Miura A, Shimizu K, Mori K, Miyazato M, Takayama K, Hayashi Y, Nakazato M.

Biochem Biophys Res Commun, 2017 Nov 4;493(1):677-683. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.132.

Epub 2017 Aug 31. PMID: 28864416

NERP-2 regulates gastric acid secretion and gastric emptying via the orexin pathway
Cherl Namkoong; Koji Toshinai; Zaved Waise; Hideyuki Sakoda; Kazuki Sasaki; Yoichi Ueta;
Min-Seon Kim; Naoto Minamino, Masamitsu Nakazato
Biochem Biophys Res Commun. Volume 485, Issue 2, Pages 409–413, 2017

Reduced SHARPIN and LUBAC Formation May Contribute to CCl₄- or
Acetaminophen-Induced Liver Cirrhosis in Mice.

Yamamotoya T, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Fukushima T, Yamazaki H, Kaneko S, Fujishiro M,
Kikuchi T, Kushiya A, Tokunaga F, Asano T, Sakoda H.

Int J Mol Sci. 2017 Feb 4;18(2). pii: E326. doi: 10.3390/ijms18020326. PMID:28165393

Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced
inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice.

Naznin F, Sakoda H, Okada T, Tsubouchi H, Waise TM, Arakawa K, Nakazato M.

Eur J Pharmacol. 2017 Jan 5;794:37-44. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.11.028. PMID:27876617

〔学会発表〕(計 1件)

第60回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム4

2017年5月18日(木) 日本特殊陶業市民会館

神経を介する炎症波及による摂食調節機構の破綻とインスリン抵抗性

迫田秀之、ナズニン ファーハナ、岡田只士、ワイズ・ティーエム ザベット、十枝
内厚次、中里雅光

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。