

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K12735

研究課題名(和文) 視床下部における新たな血中脂質感知メカニズムの探索

研究課題名(英文) Novel mechanism how hypothalamus senses the lipid of the blood.

研究代表者

大和田 祐二 (Owada, Yuji)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20292211

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、全身の栄養状態を感知するセンターである視床下部弓状核における脂肪酸代謝分子、特に脂肪酸結合タンパク質(FABP7)に着目し、FABP7ノックアウト(KO)マウスの摂食行動解析、弓状核における高脂肪食摂取時の脂肪酸代謝分子の発現解析、FABP7が担う弓状核神経細胞の可塑性調節機構の解析、を行うことで、視床下部グリア細胞のFABP7の摂食応答に対する役割を明らかにすることを目的とした。その結果、視床下部弓状核のグリア細胞にFABP7が高い発現を示すことが明らかとなった。さらに、FABP7KOマウスでは野生型に比べて、弓状核におけるレプチン応答性が高かった。

研究成果の概要(英文)：The hypothalamus is involved in the regulation of food intake and energy homeostasis. However, the molecular mechanisms involved in these activities remain largely unknown. In this study, we examined in detail the localization of fatty acid-binding protein 7 (FABP7) in the hypothalamic ARC. Immunohistochemistry revealed that FABP7+ cells are NG2+ or GFAP+ in the ARC. In mice fed a high-fat diet, weight gain and food intake were lower in FABP7 KO mice than in wild-type (WT) mice. FABP7 KO mice also had lower food intake and weight gain after a single injection of leptin, and we consistently confirmed that the number of pSTAT3+ cells in the ARC indicated that the leptin-induced activation of neurons was significantly more frequent in FABP7 KO mice than in WT mice.

研究分野：神経科学

キーワード：マウス 視床下部 弓状核 グリア細胞 脂質

1. 研究開始当初の背景

食の嗜好性を制御する脳内メカニズムは非常に複雑である。最近の研究からは、血中ブドウ糖や脂肪細胞由来のレプチンを感知する視床下部弓状核と、中脳被蓋腹側野-側坐核-前頭前野などの神経ネットワークが、全身の栄養状態感知と報酬系との連関のもとに、摂食行動や満腹感を制御していることが次第に明らかになってきている。しかしながら、現代人の肥満やメタボリック症候群のコントロールの上で最も肝要である脂質に対する嗜好性を制御するメカニズム、さらに精神疾患患者にしばしば見られる食行動異常の脳内メカニズムについては不明な点が多く、その分子基盤の解明は急務である。

2. 研究の目的

本研究では、全身の栄養状態を感知するセンターである視床下部弓状核における脂肪酸代謝分子、特に脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) に着目し、FABP7 ノックアウト (KO) マウスの摂食行動解析、弓状核における高脂肪食摂取時の脂肪酸代謝分子の発現解析、FABP7 が担う弓状核神経細胞の可塑性調節機構の解析、を行うことで、視床下部グリア細胞の FABP7 の摂食応答に対する役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) FABP7 欠損マウスと野生型マウスの高脂肪食ならびに脂肪酸コントロール食に対する食行動の解析 a. 通常食、高脂肪食ならびに脂肪酸コントロール食の摂取量、体重増加、血清成分分析、b. 視床下部 (主に弓状核) におけるニューロン・グリアの形態解析: 免疫染色・ウェスタンブロット・qPCR、

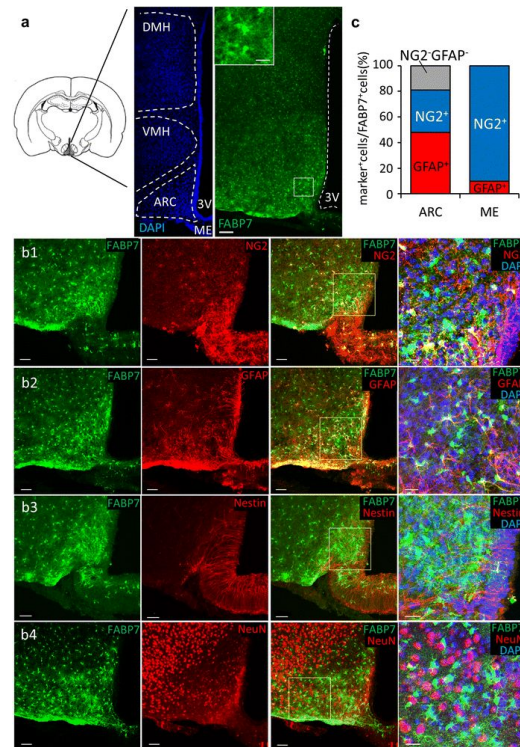
(2) グリア細胞 (視床下部) 培養細胞における細胞生物学的解析 a. 初代培養アス

トロサイト (AC) およびオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) での各種脂肪酸取り込み解析、b. 細胞内シグナル関連解析: リン酸化抗体を用いたウェスタンブロット

4. 研究成果

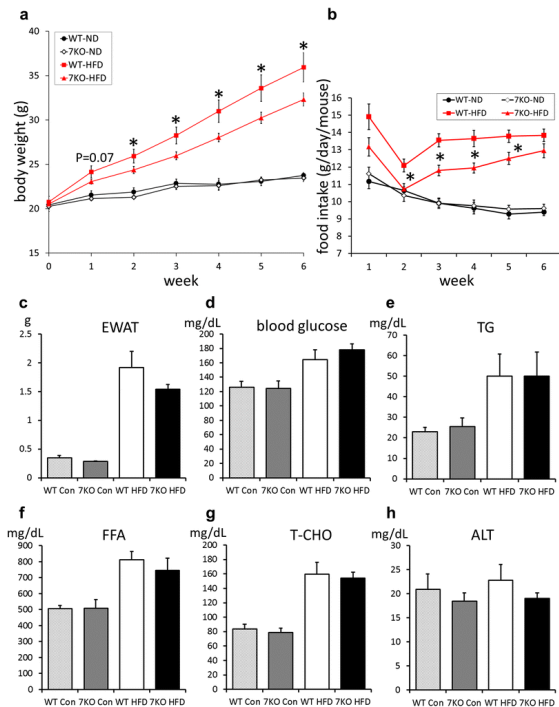
食調節中枢である視床下部弓状核における FABP7 の詳細な発現と、FABP7KO マウスの解析を行い、以下の結果を得た。

(1) 免疫染色による検討で、マウス視床下部弓状核において、FABP7 の発現がアストロサイトおよびオリゴデンドロサイト前駆細胞に認められた (下図参照)。



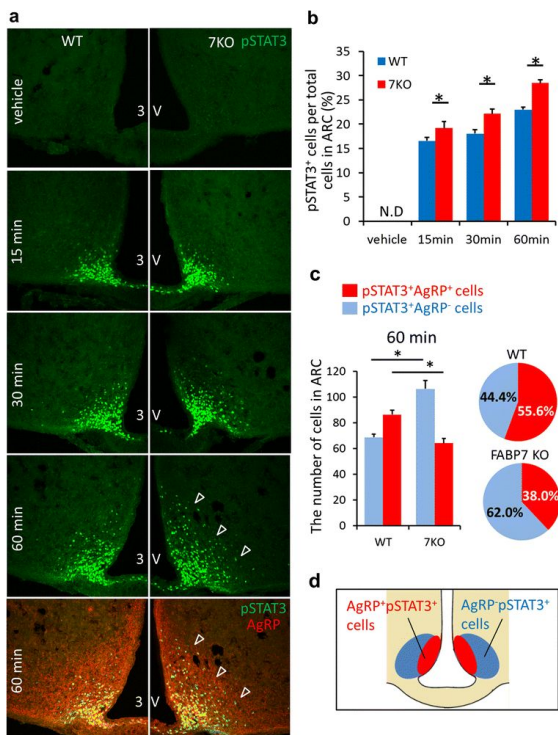
(2) 野生型と FABP7KO マウスに対して通常食および高脂肪食投与を行い、体重と血清データの比較を行った。その結果、通常食投与では、両群間で差異を認めなかったが、高脂肪食投与では、FABP7KO マウスで野生型マウスに比べて体重が増加せず、高脂肪食の摂取量も減っていることが明らかになった。しかしながら、血中のグルコース、遊離脂肪酸、コレステロール量などには、著明な変化を認

めなかった（下図参照）。



(3)

野生型とFABP7KOマウスに対してレプチンを投与し、視床下部弓状核におけるレプチン応答性を、pSTAT3陽性細胞数にて評価した。その結果、レプチン投与後60分後において、FABP7KOマウスの弓状核pSTAT3陽性細胞数は野生型マウスに比べて増加していることが明らかになった（下図参照）



5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- Yasumoto Y, Miyazaki H, Ogata M, Kagawa Y, Yamamoto Y, Islam A, Yamada T, Katagiri H, Owada Y. Glial fatty acid binding protein (FABP7) regulates neuronal leptin sensitivity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Mol Neurobiol*, in press, 2018. doi: 10.1007/s12035-018-1033-9 査読有
- Bando Y, Sakashita H, Taira F, Miyake G, Ogasawara Y, Sakiyama K, Owada Y, Amano O. Origin and development of septoclasts in endochondral ossification of mice. *Histochem Cell Biol*, in press, 2018. doi: 10.1007/s00418-018-1653-1 査読有
- Yabuki Y, Takahata I, Matsuo K, Owada Y, Fukunaga K. Ramelteon improves post-traumatic stress disorder-like behaviors exhibited by fatty acid binding protein 3 null mice. *Mol Neurobiol* 55, 3577-3591, 2018. doi: 10.1007/s12035-017-0578-2 査読有
- Gerstner JR, Perron IJ, Riedy SM, Yoshikawa T, Kadotani H, Owada Y, Van Dongen HPA, Galante RJ, Dickinson K, Yin JCP, Pack AI, Frank MG. Normal sleep requires the astrocyte brain-type fatty acid binding protein FABP7. *Sci Adv* 3, e1602663, 2017. doi: 10.1116/sciadv.1602663 査読有
- Ikawa D, Makinodan M, Iwata K, Ohgidani M, Kato T, Yamashita Y, Yamanuro K, Kimoto S, Toritsuka M, Yamauchi T, Fukami S, Yoshino H, Okumura K, Tanaka T, Wanaka A, Owada Y, Tsujii M, Sugiyama T, Tsuchiya K, Mori N, Hashimoto R, Matsuzaki H, Kanba S, Kishimoto T. Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun* 61, 375-385, 2017. doi:10.1016/j.bbi.2017.01.003. 査読有

〔学会発表〕(計 5 件)

- FABP7は視床下部アストロサイトにおけるレプチン感受性を調節し、高脂肪食摂取量を抑制する
安本有希, 宮崎啓史, 大和田祐二

第122回 日本解剖学会総会 (2017年
3月29日, 長崎大学, 長崎市)

2. 視床下部グリアに発現する FABP7 の
レプチン感受性と摂食行動における機
能
安本有希, 大和田祐二
第62回 日本解剖学会 東北・北海道連
合支部学術集会 (2016年9月3日, 帯
広畜産大学, 帯広市)
3. Possible role of hypothalamic FABP7
in the control of glial cell proliferation
and leptin sensitivity
Yuki Yasumotoi and Yuji Owada
Cold Spring Harbor Laboratory
Meeting - Glia in Health and Disease
(2017年7月26日, Cold Spring Harbor
Laboratory, NY, USA)
4. Role of FABP7 in astrocytes and its
possible association with human
psychiatric diseases.
Yuji Owada
Protein Misfolding Diseases and
Therapy 2017 (2017年9月5日, 仙台
国際センター, 仙台市)
5. ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I 構成蛋
白質 Ndufs4 がアストロサイトのミト
コンドリア機能におよぼす役割
南都文香, Angelina Misiou, Subrata
Kumar Shil, 阿部高明, 大和田祐二
第123回日本解剖学会総会 (2018年3
月28日, 日本医科大学, 武蔵野市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

<http://www.organ-anatomy.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

大和田 祐二 (OWADA, Yuji)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20292211