

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（特設分野研究）

研究期間：2017～2019

課題番号：17KT0126

研究課題名（和文）時空間マルチオミクスデータに基づくシステム肥満症学の構築

研究課題名（英文）Establishing Systems Biology of Obesity Based on Spatio-temporal Multi-omics Data of the Hypothalamus

研究代表者

田中 智洋（Tanaka, Tomohiro）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・准教授

研究者番号：20402894

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）：食欲やエネルギー消費の制御中枢である視床下部の分子組成が、肥満発症のプロセスで肥満誘導性の食餌成分によりどのような影響を受けるのかをシステム医学的に明らかにすることを目指して実施してきた。視床下部神経核を構成する脂質分子のパターンに基づけば、大脳皮質や延髄と視床下部神経核群を明確に峻別することが可能であった。遺伝子発現の変化は高脂肪食開始後のそれぞれのタイムポイントに特異的であり、異なる分子病態がシーケンシャルに起こることで肥満症の発症につながるものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満症の研究の中でシステム医学的なアプローチは必ずしもこれまでなされてこなかった。本研究により、肥満症が“脳の”病気であり、病態生理と密接に関連した脳の分子病態により説明できる病期で規定されるものであることを明らかにした。この成果は肥満症に対するスティグマの克服のためにも重要な知見であり、肥満症の医学の進歩に大きく貢献しうるものと考えている。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have analyzed the systemic traits that underlie the molecular pathology of the hypothalamic energy center of the brain. Using minute microdissected hypothalamic nuclei, we have found that 1) by lipidomic profiling, we could differentiate brain areas, 2) by transcriptomic profiling, "Stages" of obesity has been recognized, with different temporal patterns of gene expression corresponding to different stages of obesity.

研究分野：内分泌代謝内科学

キーワード：肥満症 生体恒常性 臓器関連 システム医学 オミクス 分子栄養学 病期分類

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

多細胞生物の恒常性制御は、分子間、局所細胞間、臓器間など複数の階層における、多数のモダリティの相互関連性に基づき自己組織化される性質から複雑系生命現象の代表例の1つと考えられてきた。われわれ動物にとっては食物摂取によるエネルギー代謝の維持が生存のための最も根源的な活動であることから、栄養・エネルギー代謝の恒常性は最も基本的なシステムであり、その破綻としての肥満や痩せは、われわれにとってもっとも身近な症候である。

近年、栄養代謝異常と関連する種々の臓器内分子病態や、臓器間を結ぶホルモンや自律神経系の異常が明らかとなってきたが、肥満や肥満の病態を複雑系現象として捉えシステム生物学の観点から理解しようとする取り組みは必ずしも十分ではない。

申請者らはこれまで、食欲・エネルギー消費の統合的制御中枢である視床下部に着目し、肥満・痩せを視床下部機能異常の観点から解析してきた (Tanaka et al. *Cell Metab*, 2007)。マウスが太ったり痩せたりするプロセスにおいて発現変化する遺伝子や代謝産物(メタボライト)の網羅的解析(オミクス解析)を行うことにより、肥満の増悪と並行して遺伝子発現は“質”的に(どの遺伝子が発現亢進を示すか)変化するのに対し、メタボライトは“量”的に(同じ物質がどの程度増加するか)変化する可能性が考えられる。視床下部マルチオミクス解析に基づいた、肥満の“病期(ステージ)”の概念を新たに提唱し、“病期”がどのような特異性をもち、それぞれがいかなる機能的特徴を有する(特定の Gene Ontology と有意に関連する)遺伝子群や物質群と紐づけられているかは明確では無かった。

## 2. 研究の目的

本研究では、集積しつつある申請者ら独自の視床下部代謝制御中枢のマルチオミクスデータを基軸スケールとし、肥満症発症のさまざまな過程で生じる種々の末梢臓器の臓器特異的变化、末梢血代謝マーカーの変化を全てこの基軸スケール上に落とし込む作業を行う。そのことにより、それぞれの階層や臓器などで断片的に理解されている肥満症関連病態を1つの物差しの上で理解することが可能となる。マルチオミクス間のデータ連結(統計学的・生化学知見に基づく相関解析)、中枢病態と末梢病態の同時性、など多次元に渡って階層を超越したデータ統合を行うことにより、単に肥満症発症過程の百科事典を作るのではない、全く新しい創発(emergence)的病態理解と、病態の自己組織化(self-organization)プロセスとしての肥満症発症機序の理解が可能になると期待される。

本研究はシステム論的観点という全く新しい角度から肥満症という極めてありふれた疾患の病因・病態の解明に取り組もうとする野心的研究である。ベイジアンネットワークによる因果推論やボルツマン機械学習などの統計数理的方法論、さらには IPA などの外部データベースに基づく解析などバイオインフォマティクスの技法を駆使した研究であり、従来の代謝学、内分泌学の方法論とは全く異なることから、これら現行の分野より、本特設分野により合致する研究であると考える。本研究により、肥満症の文脈において、創発や病態の自己組織化など複雑系を特徴づける性質が明らかになることを期待しているが、研究の成果は肥満症研究の範囲を大きく超え、未知の生化学的知見や解剖学的知見を、数理統計学的推論から発見しようとする探索的側面をも有している。

## 3. 研究の方法

肥満症は進行性の病態 (obesity as a progressive disease) と考えられているが、その分子実態は明らかではない。本研究では、どこまでが生理学的応答で、どこからが過剰応答や応答不足などの病的な状態なのか? に応えるために、以下の実験を行った。肥満モデル動物の視床下部におけるマルチオミクスデータベースの構築と、時系列病態データベースの構築、これ

らの数理科学的・生物学的照合。はじめには のためのサンプル調整と解析、続いてデータベースの構築と の解析を行った。

数理学的方法論としては、ベイジアンネットワークによる因果推論、ボルツマン機械学習、IPAなどの外部データベースに基づく解析を、生化学的・解剖学的な関連性については、KEGGデータベースや解剖学の知見を用い、これら的一致するものについては、肥満症進行のより上位因子（説明因子）や各病期を特徴づける生物学的現象を特定した。これらの解析により、肥満症の発症・進行に関するシステム論的理解を可能とし、これに基づいた、病期特異的診断・治療戦略の提唱を目指した。

#### 4．研究成果

本研究は、食欲やエネルギー消費の制御中枢である視床下部の分子組成が、肥満発症のプロセスで肥満誘導性の食餌成分によりどのような影響を受けるのかをシステム医学的に明らかにすることを目指して実施してきた。本研究の実施により、視床下部食欲・エネルギー代謝中枢に対する、トランスクリプトミクス、リン酸化プロテオミクス、メタボロミクスのデータが集積できた。

本研究により、視床下部の食欲制御微細脳領域を場とした多階層のオミクスデータを用いて外環境の揺らぎに起因する脳の物質組成変化が生体応答としての遺伝子・タンパク質発現変化に及ぼす影響や、逆に生体応答が外環境による恒常性変化の許容度に与える影響に関する特性が明らかとなった。今後は、より一般的に、le milieu interieur - le milieu exterior 間相互作用の規則性と恣意性を、時間的特性と空間的特性の統合、異なるオミクス次元を超えた統合により明らかにする必要があることが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 R. Izumi, T. Kusakabe, M. Noguchi, H. Iwakura, T. Tanaka, T Miyazawa, D. Aotani, K, Hosoda, K, Kangawa, K. Nakao.	4. 巻 59
2. 論文標題 CRISPR/Cas9-mediated Angptl8 knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Lipid Res	6. 最初と最後の頁 1575-1585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.M082099	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 田中智洋	4. 巻 73
2. 論文標題 健康長寿の基盤としてのホルモン - 栄養素間相互作用の研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 平成29年度 井村臨床研究奨励賞受賞記念論文	6. 最初と最後の頁 119-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 A. Hotta, T. Tanaka, H. Kato, S. Kakoi, Y. Shimizu, C. Hasegawa, A. Hayakawa, S. Yasuda, K. Ogawa, S. Ito, H. Ohguchi, T. Yagi, H. Koyama, M. Kawamura, K. Sugitani, Y. Ogura, T. Joh, and K. Imaeda. (Corresponding author)	4. 巻 1707959
2. 論文標題 A Case of Euthyroid Graves' Ophthalmopathy in a Patient Sero-Negative for TSH Receptor Autoantibody	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Rep Endocrinol,	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/1707959	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyasaka Y, Uno Y, Yoshimi K, Kunihiro Y, Yoshimura T, Tanaka T, Ishikubo H, Hiraoka Y, Takemoto N, Tanaka T, Ooguchi Y, Skehel P, Aida T, Takeda J, Mashimo T.	4. 巻 19
2. 論文標題 CLICK: one-step generation of conditional knockout mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Genomics.	6. 最初と最後の頁 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-018-4713-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yagi Takashi, Kubota Eiji, Koyama Hiroyuki, Tanaka Tomohiro, Kataoka Hiromi, Imaeda Kenro, Joh Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Glucagon promotes colon cancer cell growth via regulating AMPK and MAPK pathways	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 H. Oguchi, K. Imaeda, A. Hotta, S. Kakoi, S. Yasuda, Y. Shimizu, A. Hayakawa, H. Mishima, C. Hasegawa, S. Ito, K. Ogawa, Y. Yagi, H. Koyama, T. Tanaka, H. Kato, S. Takahashi, T. Joh	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 An Autopsy Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Due to Rapidly Progressing Colon Cancer in a Patient with Type 2 Diabetes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Yagi, T. Tanaka, Y. Hayashi, T. Mizuno, K. Ogawa, H. Koyama, K. Imaeda, T. Joh	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Switching of other dipeptidyl peptidase 4 inhibitors to alogliptin improves glycemic control in Japanese patients with type2 diabetes mellitus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nagoya Medical Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田中智洋、鍋島陽一
2. 発表標題 アミノ酸恒常性における脂肪細胞の -Klothoの意義
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青谷大介、野村英生、清水彬礼、孫徹、田中智洋、細田公則、中尾一和
2. 発表標題 肥満症における視床下部リモデリングの分子病態
3. 学会等名 第30回分子糖尿病学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤峻介、青谷大介、清水優希、早川暁子、加藤春佳、梶昭太、長谷川千恵、堀田明沙美、小川健人、八木崇志、小山博之、田中智洋
2. 発表標題 ペムプロリズマブ投与後に甲状腺クリーゼを発症した1例
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶昭太、加藤春佳、清水優希、早川暁子、長谷川千恵、堀田明沙美、伊藤峻介、八木崇志、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 大量のインスリン投与を要した肝性糖尿病にインスリン分泌促進剤が有効であった症例
3. 学会等名 第92回日本糖尿病学会中部地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八木崇志、早川暁子、長谷川千恵、清水優希、梶昭太、堀田明沙美、伊藤峻介、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 フラッシュグルコースモニタリングが低血糖の発生に有用であった高齢糖尿病患者の1例
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水優希、小山博之、伊藤峻介、早川暁子、長谷川千恵、梶昭太、加藤春佳、堀田明沙美、八木崇志、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 著明な低アルブミン血症と糖尿病性ケトアシドーシスを合併した1型糖尿病の一例
3. 学会等名 第92回日本糖尿病学会中部地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青谷大介、野村英生、孫徹、田中智洋、細田公則、中尾一和
2. 発表標題 高脂肪食を負荷したレプチン過剰発現マウスは早期にレプチン抵抗性を生じる
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子賢太郎、雲財知、荻野陽平、Guo Tingting、園山拓洋、田中智洋、鍋島陽一、中尾一和
2. 発表標題 視床下部セリンプロテアーゼ阻害分子Serpina3によるレプチン抵抗性の誘導
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中智洋、金子賢太郎、園山拓洋、雲財知、Guo Tingting、八木崇志、小山博之、青谷大介、中尾一和
2. 発表標題 視床下部レプチン抵抗性関連分子Serpina3の同定
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Guo Tingting、田中智洋、園山拓洋、金子賢太郎、荻野陽平、小川健人、八木崇志、小山博之、青谷大介、細井徹、小澤孝一郎、中尾一和
2. 発表標題 レプチン感受性における細胞内糖質コルチコイド活性調節の意義
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T Tanaka, T Sonoyama, K Kaneko, H Koyama, D Aotani, Y Nabeshima, K Nakao
2. 発表標題 Spatio-Temporal Signatures of Hypothalamic Transcriptome/Metabolome in Obesity
3. 学会等名 2nd International Symposium of Kyoto Biomolecular Mass Spectrometry Society
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Tanaka, T. Sonoyama, K.Kaneko, T. Unzai, Y.Ogino, T. Guo, K.Kobayashi, H. Koyama, D. Aotani, K. Inada, K.Nakao.
2. 発表標題 Spatio-Temporal Signatures of Hypothalamic Transcriptome/Metabolome in Obesity
3. 学会等名 The Obesity Society 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中智洋、鍋島陽一
2. 発表標題 脂肪細胞の Klotholによる血中アミノ酸恒常性の制御
3. 学会等名 第38回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子賢太郎、Pingwen Xu、Elizabeth Cordonier、Yong Xu、青谷大介、田中智洋、中尾一和、福田真
2. 発表標題 消化管ホルモンによる視床下部GPCR-Rap1経路を介したレプチン感受性モデュレート機構の発見
3. 学会等名 第44回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中智洋、園山拓洋、金子賢太郎、雲財知、小林加奈子、小山博之、青谷大介、荻野陽平、Tingting Guo、今枝憲郎、中尾一和
2. 発表標題 比較トランスクリプトーム解析による視床下部摂食関連神経核の機能的特徴抽出のこころみ
3. 学会等名 第38回日本肥満学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----