

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22741

研究課題名（和文）脂質嗜好性行動を調節する分子メカニズムの解明

研究課題名（英文）Endocrinal regulation of feeding behavior for dietary lipids and metabolism

研究代表者

福村 圭介（Fukumura, Keisuke）

広島大学・統合生命科学研究科（総）・助教

研究者番号：10880049

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、新規脳因子であるNeurosecretory protein GL (NPGL)に着目し、主にマウスを用いて、その機能と体内の栄養状態との関連を解析した。令和2年度および3年度を通して、NPGLは、高脂肪食の給餌下では、顕著な脂肪蓄積を誘導しないことがわかった。一方で、NPGLは、高脂肪食給餌により誘導されるインスリン抵抗性や高血糖を緩和する機能を持つことを明らかにした。すなわち、研究代表者は、当初の目的の1つである脂質特異的な摂食行動を調節する視床下部因子を見出すことはできなかったものの、栄養過多により誘導される代謝異常を抑制するというNPGLの新たな機能を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界の肥満人口は20億人にも登り、毎年400万人が肥満関連の疾病で命を落としていると言われている。本研究で研究代表者は、新規脳因子であるNeurosecretory protein GL (NPGL)が、高脂肪食給餌下において、インスリン抵抗性や高血糖を緩和する機能を持つという新たな機能を示した。すなわち、高脂肪食が溢れる現代では、本申請研究により得られた知見は、基礎的な内分泌学だけでなく、医療分野や世界経済への波及効果も期待できるものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, I focused on Neurosecretory protein GL (NPGL) and analyzed the relationship between its function and nutritional status in the body. We found that NPGL did not induce significant fat accumulation under a high-fat diet. On the other hand, NPGL exhibited a function to alleviate insulin resistance and hyperglycemia induced by high-fat diet feeding. In conclusion, although I could not find a hypothalamic factor that regulates feeding behavior for lipids, I demonstrated a new function of NPGL in suppressing metabolic abnormalities induced by overnutrition.

研究分野：内分泌学

キーワード：肥満 脂肪蓄積 内分泌 視床下部 インスリン抵抗性 高血糖

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

「健全な食生活を日常的に送れば、菓など必要としない。」という医食同源の概念が古くから知られているように、栄養バランスの良い食事は、健康長寿に必要な不可欠である。一方で、飽食の時代である現代では、糖質や脂質が多く含まれる食べ物が溢れており、摂取カロリーの過多による肥満や生活習慣病に付随した命を脅かす重篤な疾病の増大が問題となっている。また、脊椎動物から無脊椎動物を問わず、摂食行動や各組織における代謝調節には、神経系や末梢組織を巻き込んだ内分泌系が重要な役割を果たすことがわかっている。さらに、元来、生物には、過剰な栄養分の摂取を避け、不足した栄養分を選択的に摂食する能力が備わっており、この栄養分特異的な摂食行動にも内分泌系の寄与が示唆されている。一方で、行動や代謝調節に関わる内分泌系を構成する新規因子の発見は近年数少なく、またそれらの新規因子の機能解析の余地も十分に残されている。

### 2. 研究の目的

本研究では、1)体内の栄養状態や末梢組織での代謝変動に応答し、餌中の脂質成分に対する摂食行動を調節する視床下部因子を明らかにすること、および 2)栄養状態に応答した視床下部因子が、体内の栄養状態や脂肪組織での代謝調節に与える影響を解析することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、主にマウスを研究対象とし、研究の目的の2つ目である「栄養状態に応答した視床下部因子が、体内の栄養状態や脂肪組織での代謝調節に与える影響」の解析に大部分のエフォートを費やした。実際には、所属研究室で発見された新規脳因子である Neurosecretory protein GL (NPGL)に着目し、異なる栄養状態における生理機能を解析した。実際の方法を以下に示す。

#### (I) NPGL 前駆体遺伝子の過剰発現マウスを用いた機能解析-①

NPGL 産生細胞が局在する視床下部弓状核領域に、アデノ随伴ウイルスベクターを用いて、NPGL 前駆体遺伝子を過剰発現させた。その後、通常の飼育に用いている人工飼料(普通食)を 35 日間給餌し、摂食量および体重を毎日測定した。また、普通食給餌下において、NPGL が耐糖能およびインスリン抵抗性に与える影響を解析するため、手術後 28 日および 35 日後に、それぞれ経口ブドウ糖負荷試験および腹腔内インスリン負荷試験を実施した。その後、脂質成分が総カロリー中の 45%を占める高脂肪食の給餌下で、同様に摂食量および体重を毎日測定した。さらに、普通食から高脂肪食に変更後、28 日および 35 日後に、それぞれ経口ブドウ糖負荷試験および腹腔内インスリン負荷試験を実施した。その後、サンプリングの際には、脂肪組織や肝臓などの末梢組織の重量に加え、血糖値、血中インスリン量、血中トリグリセリド量、および血中遊離脂肪酸量を測定した。また、脂肪組織および肝臓における脂質代謝遺伝子群の転写量を定量 PCR で測定した。

#### (II) NPGL 前駆体遺伝子の過剰発現マウスを用いた機能解析-②

上述の解析と同様に、NPGL 産生細胞が局在する視床下部弓状核領域に、アデノ随伴ウイルスベクターを用いて、NPGL 前駆体遺伝子を過剰発現させた。その後、脂質成分が総カロリー中の 60%を占める超高脂肪食の給餌下で、摂食量および体重を測定した。超高脂肪食給餌下で、NPGL が耐糖能およびインスリン抵抗性に与える影響を解析するため、手術後 28 日および 35 日後に、それぞれ経口ブドウ糖負荷試験および腹腔内インスリン負荷試験を実施した。さらに、手術後 112 日および 119 日後にも同様の試験を実施した。その後、サンプリングの際には、末梢組織の重量に加え血中成分を測定した。脂肪組織および肝臓における脂質代謝遺伝子群の転写量を定量 PCR で測定した。

#### (III) NPGL 前駆体遺伝子過剰発現マウスの白色脂肪組織の RNA-sequencing 解析

上述の実験と同様に、NPGL 前駆体遺伝子を過剰発現させたマウスの白色脂肪組織の RNA-sequencing 解析を行なった。

### 4. 研究成果

上述の方法(I) NPGL 前駆体遺伝子の過剰発現マウスを用いた機能解析-①により、NPGL は普通食給餌下において、摂食量および体重を増加させることがわかった。また、高脂肪食給餌により誘導される耐糖能の悪化およびインスリン抵抗性の誘導を緩和する可能性が示唆された。さらに、上述の方法(II) NPGL 前駆体遺伝子の過剰発現マウスを用いた機能解析-②では、長期間の超高脂肪食給餌を行なったところ、NPGL 前駆体遺伝子の過剰発現により摂食量および体重は顕著に増加した一方で、コントロール個体と比べ、耐糖能の悪化およびインスリン抵抗性の誘導は認められなかった。すなわち、NPGL は行動・代謝を調節することにより、効率的にエネルギーを蓄積させる一方で、過剰なエネルギー蓄積による代謝異常を緩和する機能を持つこと

が強く示唆された。さらに、上述の方法(III) NPGL 前駆体遺伝子過剰発現マウスの白色脂肪組織の RNA-sequencing 解析により、NPGL 前駆体遺伝子を過剰発現させたマウスの白色脂肪組織では、細胞骨格に関わる遺伝子群の転写量が増加し、免疫・炎症反応に関わる遺伝子群の転写量が減少していることが明らかとなった(図 1、2)。一般的に、食事誘導性の肥満では、脂肪組織における免疫・炎症反応が活性化し、耐糖能の悪化およびインスリン抵抗性、それに伴う重篤な疾病が引き起こされると考えられている。一方で、NPGL 前駆体遺伝子過剰発現マウスでは、脂肪組織における免疫・炎症反応の遺伝子群の転写量が抑制されており、NPGL の代謝異常を抑制する機能を強く支持する結果となった。

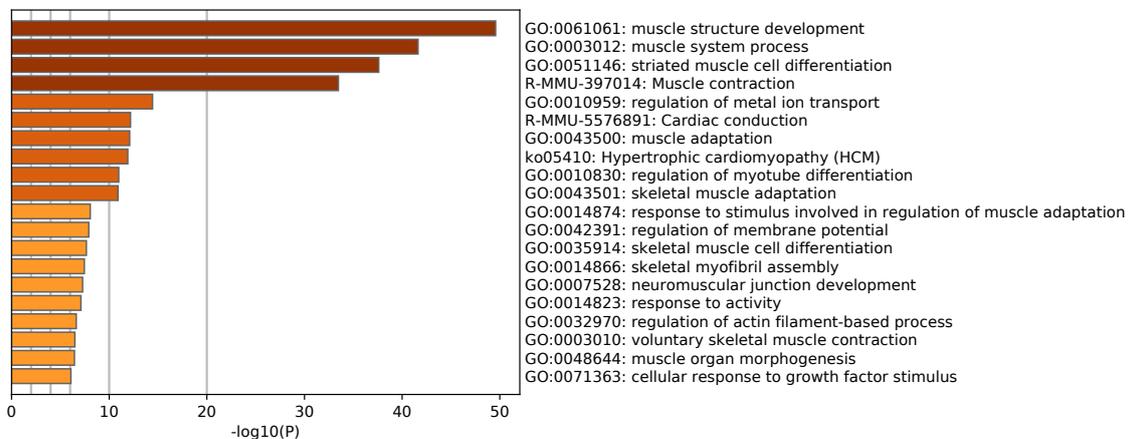


図 1 NPGL 前駆体遺伝子の過剰発現により増加する遺伝子群 (エンリッチメント解析)

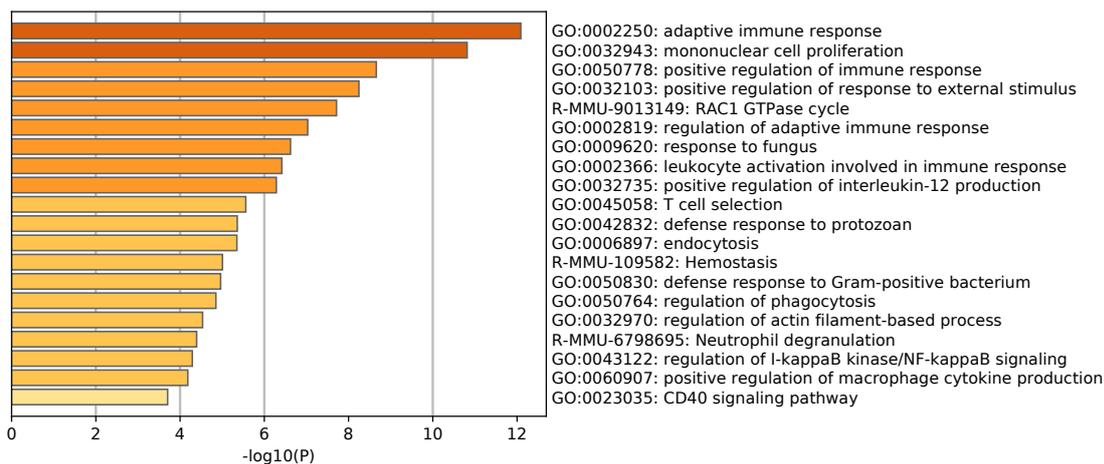


図 2 NPGL 前駆体遺伝子の過剰発現により減少する遺伝子群 (エンリッチメント解析)

以上の通り、新規脳因子 NPGL は、異なる栄養分を含む人工飼料の給餌下では、摂食行動および脂肪蓄積において異なる機能を果たすことを見出した。特に、高脂肪食の給餌下で NPGL を過剰発現したマウスでは、高脂肪食給餌により誘導される耐糖能の悪化、インスリン抵抗性の誘導、および高血糖を緩和する機能を持つことを明らかにした。すなわち、研究代表者は、脂質特異的な摂食行動を調節する視床下部因子を見出すことはできなかったものの、新規脳因子 NPGL は栄養状態に応答し、栄養過多により誘導される代謝異常を抑制する可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukumura Keisuke, Shikano Kenshiro, Narimatsu Yuaki, Iwakoshi-Ukena Eiko, Furumitsu Megumi, Naito Mana, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 zbab064
2. 論文標題 Effects of neurosecretory protein GL on food intake and fat accumulation under different dietary nutrient compositions in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 zbab064
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/bbb/zbab064	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 Fukumura Keisuke, Narimatsu Yuki, Moriwaki Shogo, Iwakoshi-Ukena Eiko, Furumitsu Megumi, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of Overexpression of Neurosecretory Protein GL-Precursor Gene on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4681 ~ 4681
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22094681	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 Fukumura Keisuke, Narimatsu Yuki, Moriwaki Shogo, Iwakoshi-Ukena Eiko, Furumitsu Megumi, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Overexpression of the Gene Encoding Neurosecretory Protein GL Precursor Prevents Excessive Fat Accumulation in the Adipose Tissue of Mice Fed a Long-Term High-Fat Diet	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6006 ~ 6006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules26196006	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------