

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790859

研究課題名（和文）自律神経系を介して脳が統御する糖・エネルギー代謝調節機構の解明

課題名（英文）Roles of autonomic nervous system in inter-organ metabolic communication.

研究代表者 山田 哲也 (YAMADA TETSUYA)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90400374

研究成果の概要（和文）：

マウスの肝臓選択的にグルコキナーゼ (GK) を過剰発現させたところ、褐色脂肪組織 (BAT) において、UCP1 などの熱産生関連遺伝子の発現抑制が生じ、適応熱産生が低下し、体重増加が促進した。この肝臓 GK-BAT 組織間関連は、神経切断実験や脳内諸核の発現検討により、迷走神経肝臓枝を含む神経経路を介して生じることが示唆された。さらに、この肝 GK 発現によって、中枢レプチン作用のうちエネルギー消費亢進作用を選択的に抑制することも明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

The incidence of obesity is rising at epidemic proportions. Several mechanisms underlying the normalization of body weight following involuntary overfeeding are demonstrated; however, the same excess amount of energy intake resulting from overfeeding does not evoke the same degree of body weight gain. We identified a novel inter-organ communication via neuronal pathway, which suppresses energy expenditure in over-nutritious state. By studying a mouse model, we found out that hepatic glucokinase expression precedes body weight gain due to high fat feeding, and showed that adenovirus-mediated expression of glucokinase in the liver suppressed energy expenditure, resulting in body weight gain. These responses are mediated by a neuronal pathway linking liver, afferent vagus, raphe pallidus, efferent sympathetic nerve, and finally brown adipose tissue, in this order. Furthermore, leptin-induced energy expenditure, primarily observed in overnutritious state, was suppressed by this pathway.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：代謝学

キーワード：肥満、糖尿病、エネルギー代謝、自律神経

1. 研究開始当初の背景

現在、メタボリックシンドローム（糖尿病、高血圧症、高脂血症など）の基礎疾患である肥満症患者の加速的な増加が大きな社会問

題となっている。余剰エネルギーの蓄積によって肥満は生じるが、個体のエネルギー状態には恒常性維持機構（エネルギー・ホメオスターシス）が存在しており、日々の食事量や

活動量の変動がそのまま直接に体重の変化に反映されることはない。個体として体重の恒常性を維持する為には、全身のエネルギー代謝を巧妙に調節する必要があり、脳はそのオーガナイザーとして重要な役割を果たしていると考えられている。

2. 研究の目的

これまで我々が独自に着想し、施行してきた研究手法によって、肝臓→迷走神経求心路→脳→交感神経系を介する臓器間相互作用・情報伝達システムの存在を見出すことが出来た。このような臓器間相互作用・情報伝達システムにおける脳の役割を解明する為には、動物を無麻酔・非拘束状態で解析することが重要である。本研究では引き続きこの研究アプローチを用い、我々が新たに見出したシステムをモデルとして、脳のエネルギー代謝情報統御システムを明らかにする。

3. 研究の方法

自律神経系を介する全身の協調的な代謝のメカニズムを解明するためには、後天的かつ急性に、一つの臓器の代謝を変化させ、他臓器に及ぼす影響やその結果としての個体全体の代謝の状態を観察することが効率・スピードの面で優れていると考え、アデノウイルスベクターを用いる後天的遺伝子導入戦略を用いる。

4. 研究成果

肝臓 Glucokinase (GK) に着目し、その発現変化がエネルギー代謝調節に及ぼす影響を検討した。アデノウイルスベクターを用いてマウスの肝臓選択的に GK を過剰発現させたところ、発現量依存的に、遠隔組織である褐色脂肪組織 (BAT) の脱共役蛋白 UCP1 発現が抑制され、適応熱産生が低下し、体重増加が促進した。神経切断や脳内諸核の遺伝子発現解析により、この肝臓-BAT 組織間連関は、迷走神経求心路を含む神経経路を介することが明らかとなった。また、この経路は、視床下部より下流において、中枢レプチン作用のうちエネルギー消費亢進作用を選択的に抑制することが示された。これらより、肝での糖代謝の変化が、BAT における熱産生を調節していること、および、その機序として臓器間神経ネットワークが関与していることが明らかとなった。

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 7 件)

- 1) Suzuki T, Imai J, Yamada T, Ishigaki Y, Kaneko K, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β -cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway. *Diabetes*. 査読有 60(2):537-547, 2011.
- 2) Susaki E, Kaneko-Oshikawa C, Miyata K, Tabata M, Yamada T, Oike Y, Katagiri H, Nakayama KI. Increased E4 activity in mice leads to ubiquitin-containing aggregates and degeneration of hypothalamic neurons resulting in obesity. *J Biol Chem*. 査読有 285(20):15538-15547, 2010
- 3) Chen C, Takahashi K, Yoshida A, Takizawa Y, Lee Y, Nakui M, Doi H, Takebayashi Y, Fukumoto M, Yamada T, Katagiri H, Oka Y, Satoh J. Characterization of a novel murine preadipocyte line, AP-18, isolated from subcutaneous tissue: analysis of adipocyte-related gene expressions. *Cell Biol Int*. 査読有 34(3):293-299, 2010
- 4) Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, Urano T, Zhu HJ, Tsukano H, Tazume H, Kaikita K, Miyashita K, Iwawaki T, Shimabukuro M, Sakaguchi K, Ito T, Nakagata N, Yamada T, Katagiri H, Kasuga M, Ando Y, Ogawa H, Mochizuki N, Itoh H, Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab*. 査読有 10(3):178-188, 2009

5) Ogihara T, Katagiri H, **Yamada T**, Kudo H, Imai J, Ishigaki Y, Hinokio Y, Yamagiwa Y, Ueno Y, Shimosegawa T, Oka Y. Peginterferon (PEG-IFN) plus ribavirin combination therapy, but neither interferon nor PGE-IFN alone, induced type 1 diabetes in a patient with chronic hepatitis C. *Intern Med.* 査読有 48(16):1387-1390, 2009

6) Imai J*, **Yamada T**(*co-first author), Saito T, Ishigaki Y, Hinokio Y, Oka Y, Katagiri H. Eradication of insulin resistance. *Lancet.*

査読有 374(9685):264, 2009

7) Kaneko K*, **Yamada T**(*co-first author), Tsukita S, Takahashi K, Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Obesity alters circadian expressions of molecular clock genes in the brainstem. *Brain Res.* 査読有 1263:58-68, 2009

[学会発表] (計2件)

1) 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 (2010年5月27日-29日、岡山) 肥満に伴う高血圧発症における肝臓の意義. 宇野健司、片桐 秀樹、**山田 哲也**、石垣 泰、今井 淳太、長谷川 豊、高 俊弘、金子 慶三、澤田正二郎、松末 公彦、岡 芳知。

2) 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (2009.7.27-8.1 Kyoto)

Obesity affects circadian expressions of molecular clock genes in the brainstem nucleus of the solitary tract.

Yamada T, Kaneko K, Oka Y, Katagiri H.

[図書] (計7件)

1) **山田哲也**, 片桐秀樹. エネルギー代謝の

臓器・組織間作用. 実験医学(増刊)ー代謝・内分泌ネットワークと医薬応用(児島将康, 藤 祐 見 子 , 中 里 雅 光 , 編 集) 2011;29(5):766-772 羊土社

2) **山田哲也**, 片桐秀樹. 神経系による代謝臓器 連 関 . Medical Science Digest 2011;37(2):48-51 ニュー・サイエンス社

3) **山田哲也**, 片桐秀樹. 白色脂肪組織でのUCP1 発現の病態生理学的意義. 内分泌・糖尿病・代謝内科 2010;31(6):573-578 科学評論社

4) **山田哲也**, 片桐秀樹. エネルギー代謝の臓器間 相 関 と 破 綻 . Adiposience 2010;6(4):348-356 フジメディカル出版

5) **山田哲也**, 片桐秀樹. メタボリックシンドロームと自律神経系. Clinical Neuroscience 2009;27(12):1332-1333 中外医学社

6) **山田哲也**, 片桐秀樹. インスリン作用を介さない高血糖治療の可能性～臓器間相互作用を標的として～. Mebio (特集:2型糖尿病治療薬:薬剤選択のパラダイムシフトはあるのか) 2009;26(8):109-117 メディカルレビュー社

7) **山田哲也**. 臓器間代謝情報ネットワークからみたエネルギー代謝調節の分子機構を探る.

分子消化器病 (特集:メタボリックシンドロームから消化器疾患に迫る) 2009;6(1):7-14 先端医学社

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田哲也 (YAMADA TETSUYA)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90400374

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：