

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22790850

研究課題名（和文） 自律神経情報による中枢神経 S i r T 1 制御機構の解明

研究課題名（英文） Hepato-Vagal Nerve Pathway Switches Energy Source from Carbohydrate to Fat during Fasting

研究代表者 泉田 欣彦（IZUMIDA YOSHIHIKO）  
東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80384410

研究成果の概要（和文）：

飢餓時において生体は炭水化物を初期に利用し、のちに脂質をエネルギーとして恒常性を維持する。本研究にて、①〈肝内多糖貯蔵促進系〉Glycogen synthase2 (Gys2)・TFE3 遺伝子過剰発現、そして Glycogen phospholase (Pygl) RNAi により脂肪分解が抑制され、②〈多糖貯蔵抑制系〉Gys2 RNAi により脂肪分解がそれぞれ Hepato-vagus Nerve pathway にて促進されることが確認された。これらデータから、肝内の貯蔵多糖系エネルギー合成/分解を感受した末梢神経が“神経性飢餓シグナル”を発信し、中枢神経にて情報統合し、代謝臓器である脂肪組織における脂肪分解を制御するメカニズムの存在が推測された。

研究成果の概要（英文）：

During fasting, mammals maintain energy balance by shifting from carbohydrate fuel to fat burning.

The liver mobilizes glucose from its glycogen stores in the early stages of fasting. As fasting progresses and glycogen reserves are depleted, the adipose tissue provides substrates for energy metabolism. This synchronization of hepatic carbohydrate and adipose lipid metabolism is critical for the normal fasting response. Here, we show that depletion of liver glycogen triggers to switching the energy sources from hepatic carbohydrate to adipose lipid during fasting via hepatic neuronal pathway and causes corresponding increases in fatty acid oxidation; Interrupting nerve signals from liver in fasting rodents and the preceding overload of glycogen in liver by the overexpression of both *GYS2* (*glycogen synthase 2*), *TFE3* or *siPYGL* (shRNA targeting for *phosphorylase glycogen liver*) adenovirus fail to fully induce adipose lipolysis after a prolonged fast. Conversely, *siGYS2* adenovirus-mediated glycogen depletion in liver promotes lipolysis in adipose tissue via PKA (cAMP-dependent protein kinase) - HSL (hormone-sensitive lipase) dependent pathway. These results reveal a hepatic glycogen breakdown trigger a Liver-Brain-Adipose neural axis to regulate a mobilizing adipose lipid fuel and demonstrate an important role for hepatic neuronal signal in coordinately regulating carbohydrate and fatty acid metabolism during the progression from fasting to starvation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学・メタボリックシンドローム

キーワード：(1) メタボリックシンドローム (2)神経

1. 研究開始当初の背景

我々研究グループはインスリン抵抗性の発露としてエネルギー代謝において、脂質の同化に比し、糖・炭水化物同化が過少となること一つまり糖/脂質バランスの崩れ-*Carbohydrate-lipid imbalance*-が重要であることを提唱してきた。肝細胞内の *SREBP-1/IRS2* による糖脂質調節機構だけでなく、生体内では臓器間における糖/脂質調節機構が重要な役割を担っているものと推測されるが、普遍的に臓器内代謝情報が如何にして神経情報化され、生体におけるホメオスターシスを制御しているのかは全くの未知である。

2. 研究の目的

自律神経がどのように各代謝臓器制御しているか、多様な栄養状態で末梢代謝臓器が代謝情報を翻訳・発信し、中枢神経そして各代謝臓器へどのように影響を及ぼすか解析した。

3. 研究の方法

代謝情報発信臓器として重要である肝臓にアデノウイルス遺伝子発現させ *Carbohydrate-lipid imbalance* のモデルを作成し神経遮断の手法を用いて考察した。a) 肝内糖代謝亢進状態のモデルとして、糖質 (glycogen) 代謝亢進系である CMV-Glycogen synthase 2 adenovirus, CMV promoter TFE3 adenovirus, si Pygl adenovirus を用いて、それと対照的に肝内糖代謝が低下している状態のモデルとして si Glycogen synthase 2 adenovirus にて 脳・脂肪組織における神経情報発現プロファイルを詳細に評価した。

4. 研究成果

インスリン抵抗性を形成に重要な *Carbohydrate-Lipid imbalance* 発現機構として “Liver-Brain-adipose axis” というべき神経性エネルギーネットワークが存在することが本研究から強く示唆された。

特に糖・脂質エネルギー代謝を考察する上で、飢餓状態においてこの神経性ネットワークが鍵となっていることを見出した。生体は飢餓時において貯蔵重合多糖を初期に利用し、のちに脂質をエネルギーとして恒常性を維持する。その主要制御系として、肝臓内の糖代謝に応じた神経性代謝情報が中枢神経を經由し脂肪分解・脂肪酸遊離を誘導する一連の神経経路が存在す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2件)

①Ohta K, Izumida Y et al.

Abrogation of neutral cholesterol ester hydrolytic activity causes adrenal enlargement. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読あり, 7;404(1), 2011, 254-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111707>

②Takeuchi Y, Yahagi N, Izumida Y et al.

Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit. *J Biol Chem*, 査読あり, 9;285(15), 2010, 11681-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20145241>

[学会発表] (計8件)

①泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、高梨幹生、高瀬暁、飯塚陽子、影山晴秋、塩田清二、位高啓史、片岡一則、新島旭、片桐秀樹、岡芳知、山田信博、島野仁、門

脇孝

飢餓における自律神経を介した肝・脂肪代謝制御の解明—Hepato\_vagal nerve pathway modulates carbohydrate-lipid balancing—

日本糖尿病学会, 2012年5月19日, 横浜 日本

② Izumida Yoshihiko, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori, Nishi Makiko, Yamada Tetsuya, Kubota Midori, Kumagai Masayoshi, Ota Keisuke, Takase Satoru, Igarashi Masaki, Sekiya Motohiro, Izuka Yoko, Kageyama Haruaki, Shiota Seiji, Itaka Keiji, Kataoka Kazunori, Nijima Akira, Katagiri Hideki, Oka Yoshitomo, Osuga Jun-ichi, Yamada Nobuhiro, Shimano Hitoshi, Ohashi Ken, Kadowaki Takashi

Hepato-Vagal Nerve Pathway Switches Energy Source from Carbohydrate to Fat during Fasting

日本分子生物学会, 2011年12月13-16日, 横浜 日本

③ 泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、高梨幹生、高瀬暁、飯塚陽子、影山晴秋、塩田清二、位高啓史、片岡一則、新島旭、片桐秀樹、岡芳知、山田信博、島野仁、門脇孝

飢餓における自律神経を介した肝・脂肪代謝制御の解明—Hepato\_vagal nerve pathway modulates carbohydrate-lipid balancing—

日本糖尿病学会, 2011年5月19日, 札幌 日本

④ 泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、高梨幹生、高瀬暁、飯塚陽子、影山晴秋、塩田清二、位高啓史、片岡一則、新島旭、片桐秀樹、岡芳知、山田信博、島野仁、門脇孝

飢餓における自律神経を介した肝・脂肪代謝制御の解明—Hepatic neuronal pathway switches mobilizing energy sources from carbohydrates to lipids during fasting—

日本糖尿病学会, 2010年5月27日-28日, 岡山, 日本

⑤ Izumida Yoshihiko, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori, Nishi Makiko, Yamada Tetsuya, Kubota Midori, Kumagai Masayoshi, Ota Keisuke, Takase Satoru, Igarashi Masaki, Sekiya Motohiro, Izuka Yoko, Kageyama Haruaki, Shiota Seiji, Itaka Keiji, Kataoka Kazunori, Nijima Akira, Katagiri Hideki, Oka Yoshitomo, Osuga Jun-ichi, Yamada Nobuhiro, Shimano Hitoshi, Ohashi Ken, Kadowaki Takashi

Hepato-Vagal Nerve Pathway Switches Energy Source from Carbohydrate to Fat during Fasting

日本動脈硬化学会, 2010年7月15日, 岐阜, 日本

⑥ Izumida Yoshihiko, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori, Nishi Makiko, Yamada Tetsuya, Kubota Midori, Kumagai Masayoshi, Ota Keisuke, Takase Satoru, Igarashi Masaki, Sekiya Motohiro, Izuka Yoko, Kageyama Haruaki, Shiota Seiji, Itaka Keiji, Kataoka Kazunori, Nijima Akira, Katagiri Hideki, Oka Yoshitomo, Osuga Jun-ichi, Yamada Nobuhiro, Shimano Hitoshi, Ohashi Ken, Kadowaki Takashi

Hepato-Vagal Nerve Pathway Switches Energy Source from Carbohydrate to Fat during Fasting

日本分子生物学会, 2010年12月7日-10日, 神戸, 日本

⑦ Izumida Yoshihiko, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori, Nishi Makiko, Yamada Tetsuya, Kubota Midori, Kumagai Masayoshi, Ota Keisuke, Takase Satoru, Igarashi Masaki, Sekiya Motohiro, Izuka Yoko, Kageyama Haruaki, Shiota Seiji, Itaka Keiji, Kataoka Kazunori, Nijima Akira, Katagiri Hideki, Oka Yoshitomo, Osuga Jun-ichi, Yamada Nobuhiro, Shimano Hitoshi, Ohashi Ken, Kadowaki Takashi

Hepato-Vagal Nerve Pathway Switches Energy Source from Carbohydrate to Fat during Fasting

The 2010 IDF WPR Conference, October 19, 2010, Busan, Korea

⑧ Izumida Yoshihiko, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori, Nishi Makiko, Yamada Tetsuya, Kubota Midori, Kumagai Masayoshi, Ota Keisuke, Takase Satoru, Igarashi Masaki, Sekiya Motohiro, Izuka Yoko, Kageyama Haruaki, Shiota Seiji, Itaka Keiji, Kataoka Kazunori, Nijima Akira, Katagiri Hideki, Oka Yoshitomo, Osuga Jun-ichi, Yamada Nobuhiro, Shimano Hitoshi, Ohashi Ken, Kadowaki Takashi

Hepato-Vagal Nerve Pathway Switches Energy Source from Carbohydrate to Fat during Fasting

American Diabetes Association, June 25-29, 2010, Orlando, Florida, USA

[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.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/md\\_md/index.html](http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/md_md/index.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

泉田 欣彦 (IZUMIDA YOSHIHIKO)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号： 80384410