

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591293

研究課題名(和文) 過栄養時のエネルギー消費節約機構による肥満発症メカニズムの解明

研究課題名(英文) Identification of novel mechanisms in obesity development.

研究代表者

山田 哲也 (YAMADA, Tetsuya)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90400374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：体重は摂取エネルギーと消費エネルギーの収支によって本質的には決定されるが、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わけではない。本研究では、過栄養摂取時に肝臓から発信される神経シグナルが、褐色脂肪組織における熱産生を抑制し、積極的に体重増加を引き起こす働きを有していることを明らかにした。食事を満足に得ることのできなかつた時代には生存に有利に働いたと考えられるこの仕組みは、飽食の現代において、皮肉にも肥満に舵を切るメカニズムとして働いていると想定される。さらに、このシステムの働きの違いが、肥満のなりやすさに関する個体差を規定する一因となる可能性も示した。

研究成果の概要(英文)：Despite remarkable advancements in obesity research over the past decade, the mechanisms underlying obesity are still not fully understood. In this study, we discovered a new inter-organ neural network from the liver. In states of energy intake beyond physiological requirements, glucose metabolism changes in the liver with the induction of neuronal signal transmissions via the vagal nerve. These signals, received by the brain, result in the inactivation of sympathetic innervation of brown adipose tissue (BAT). This leads to suppression of thermogenesis in BAT and thereby favors obesity development. During periods when sufficient food was not always available, this system worked in favor of survival. However, in the current age of plenty, it is assumed to work as a mechanism flipping a metabolic switch toward obesity. Furthermore, the efficacy of the liver-to-BAT interaction differs among mouse strains and these differences may contribute to determining the obesity predispositions.

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

キーワード：臓器間相互作用 褐色脂肪組織 肝臓 自律神経 迷走神経 交感神経

### 1. 研究開始当初の背景

個体には体重の恒常性が維持されるようにネガティブフィードバック機構が備わっている。そして、エネルギー摂取の増加に対して、この機能が厳格に機能するならば、理論的には体重増加自体が起こり得ず、肥満も生じないはずである。しかし、肥満人口が増加の一途をたどっている現状があり、その要因として、(1)ネガティブフィードバック機構が容易に破綻する、もしくは、(2)体重増加に向けて機能するポジティブフィードバック機構が存在することが想起される。(1)の例としては、レプチン抵抗性などが挙げられる。一方、(2)を司る個体レベルでのメカニズムについては、これまで研究代表者の知る限り無かった。

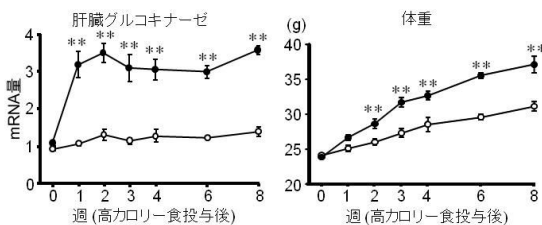
### 2. 研究の目的

本研究では、1.述べた問題点を解決すべく、新たな個体レベルでのメカニズムを見出すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

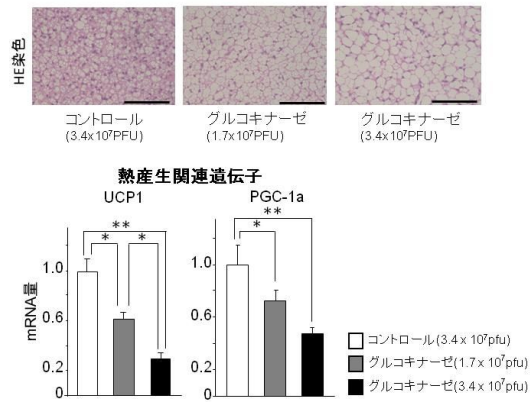
まず、高脂肪食をマウスに与えた際、体重増加に先駆けて肝臓のグルコキナーゼ (GK) の発現が速やかに上昇することを確認した (図1 : [1]より引用改変)。

図1



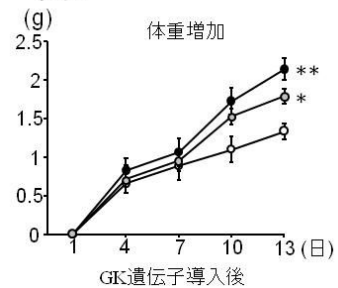
以前、肝臓特異的に GK を過剰発現するトランスジェニックマウスは体重増加の程度が強いことが報告されており[2]、肝臓の GK 発現の上昇が、体重増加の引き金を引く可能性を有していると考えられた。そこで、通常食飼育下で、マウスの肝臓に GK を遺伝子導入 (GK マウス) し、その全身に及ぼす影響を解析した。その結果、興味深いことに、BAT の UCP1 など熱産生関連遺伝子の発現が低下し、その熱産生が抑制されていることが判明した (図2 : [1]より引用改変)。さらに解析を進めてみると、肝臓の GK 発現の亢進が引き金となって生じた代謝シグナルが、迷走神経求心路を介して脳に伝達され、その結果、交感神経活性の低下 BAT の食事誘発性熱産生の低下を誘導し、最終的には体重の増加に繋がることわかった (図3 : [1]より引用改変)。

図2

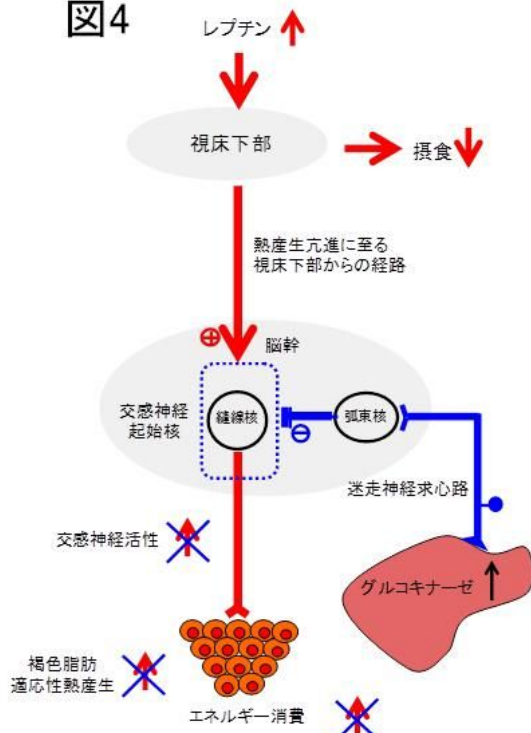


次に、エネルギー摂取の増加に対して、体重の恒常性を維持しようとするネガティブフィードバック機構の代表ともいえるレプチン作用と、肝臓 GK - 脳 - BAT と連なるポジティブフィードバック機構との関連を検討した。なぜなら、高脂肪食を負荷することによって肝 GK 発現が上昇してくる時期に、血中レプチン濃度も上昇していたからである。通常食飼育下の GK マウスにレプチンを注射すると、その摂食抑制効果は保たれていたが、交感神経の活性化による BAT の食事誘発性熱産生の亢進作用は抑制されていた。詳細な解析により、その抑制は BAT に至る交感神経の起始核である延髄の縫線核付近で生じていることが判明した (図4 : [1]より引用改変)。エネルギーの過剰摂取が同程度

図3



であって、実際の体重増加の程度に個人差があることが、ヒトにおいて報告されている。マウスでも、高脂肪食を与えた際の体重増加の程度に系統間で差があることが判明しており、要因として BAT による食事誘発性熱産生の低下が関与していることが示されていた。そこで、今回見出した臓器連関が、この違いに寄与している可能性を考え研究を進めた。複数の系統のマウスに高脂肪食を与え、体重増加と肝臓の GK 発現誘導の程度を検討したところ、正の相関があることがわかった。さらに、BAT の UCP1 発現と肝臓の GK 発現の間に逆相関があることも判明し、肝臓の GK 発現と易肥満性の間に因果関係が存在することが示唆された。そこで、肥満抵抗性マウスの肝臓への GK 遺伝子導入実験、および易肥満性マウスの肝臓 GK ノックダウン実験を行ったところ、前者では BAT の熱産生抑制により体重増加が亢進し、逆に後者では BAT



の熱産生が増大し体重増加が抑制された。これらにより、このシステムの働きの違いが、肥満になりやすさに関するマウスの系統間の差異をも説明しうる事が明らかとなった[1]。

#### 4. 研究成果

以上の研究結果は、今回見出した臓器間神経ネットワークがエネルギー摂取増加に対応するエネルギー消費の低下を司っていることを示しており、その観点からは個体レベルでのエネルギー備蓄機構と考えられる。このシステムを備えることは、飢餓を日常的に経験していた時代には生存に有利であったと考えられるが、現代の様な飽食の時代には、皮肉にも肥満に向けて舵を切ることに繋がっていると思われる。

#### 文献

1. Tsukita, S., et al., Hepatic Glucokinase Modulates Obesity Predisposition by Regulating BAT Thermogenesis via Neural Signals. *Cell Metab*, 2012. **16**(6): p. 825-32.
2. Ferre, T., et al., Long-term overexpression of glucokinase in the liver of transgenic mice leads to insulin resistance. *Diabetologia*, 2003. **46**(12): p. 1662-8.

#### 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 18 件)

全て査読有

1. Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Nijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H. Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose

neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nat Commun*. 2013 Aug 13;4:2316. doi:10.1038/ncomms3316.

2. Kondo K, Ishigaki Y, Gao J, Yamada T, Imai J, Sawada S, Muto A, Oka Y, Igarashi K, Katagiri H. Bach1 deficiency protects pancreatic  $\beta$ -cells from oxidative stress injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 305(5):E641-8. 2013. doi: 10.1152/ajpendo.00120.2013.

3. Yamada T. Inter-organ communications mediate crosstalk between glucose and energy metabolism. (Review) *Diabetol Int*. 4(3):149-155. 2013. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13340-013-0133-z>.

4. Yamada T (corresponding author), Tsukita S, Katagiri H. Identification of a novel inter-organ mechanism favoring energy storage in over-nutrition. *Adipocyte*. 2(4):281-284. 2013. doi: 10.4161/adip.25499.

5. Takagi M, Ishigaki Y, Uno K, Sawada S, Imai J, Kaneko K, Hasegawa Y, Yamada T, Tokita A, Iseki K, Kanno S, Nishio Y, Katagiri H, Mori E. Cognitive dysfunction associated with anti-glutamic acid decarboxylase autoimmunity: a case-control study. *BMC Neurol*. 2013. 13:295. doi: 10.1186/1471-2334-13-295.

6. Takahashi K, Yamada T (corresponding author), Tsukita S, Kaneko K, Shirai Y, Munakata Y, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Oka Y, Katagiri H. Chronic mild stress alters circadian expressions of molecular clock genes in the liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 304(3):E301-9. 2013. doi: 10.1152/ajpendo.00388.2012.

7. Saito T, Hasegawa Y, Ishigaki Y, Yamada T, Gao J, Imai J, Uno K, Kaneko K, Ogiwara T, Shimozawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H. Importance of endothelial NF- $\kappa$ B signaling in vascular remodeling and aortic aneurysm formation. *Cardiovasc Res*. 97(1):106-14. 2013. . doi: 10.1093/cvr/cvs298.

8. 山田哲也. 臓器間相互作用が司る糖代謝とエネルギー代謝のクロストーク。糖尿病 (Journal of the Japan Diabetes Society) 2013;56(10):718-720, URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tonyoby/56/10/56\\_718/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tonyoby/56/10/56_718/_pdf).

9. Tsukita S, Yamada T (corresponding author), Uno K, Takahashi K, Kaneko K, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT

- thermogenesis via neural signals. *Cell Metab.* 16(6):825-32. 2012. doi: 10.1016/j.cmet.2012.
10. Munakata Y, **Yamada T (corresponding author)**, Takahashi K, Tsukita S, Takahashi K, Sawada S, Imai J, Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. A case of slowly progressive type 1 diabetes with insulin independence maintained for 10 years with  $\alpha$ -glucosidase inhibitor monotherapy. *Intern Med.* 51(24):3391-4.2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23257526>.
  11. Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, Ishigaki Y, **Yamada T**, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Shimomura T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H. Blockade of the NF- $\kappa$ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs lifespans. *Circulation.* 125(9):1122-33, 2012. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054346
  12. Uno K, **Yamada T**, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Matsusue K, Yamazaki T, Oka Y, Katagiri H. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor-g-fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *Eur Heart J.* 33(10):1279-89, 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehr265.
  13. **山田哲也**. エネルギー代謝の中樞神経支配. 糖尿病 (Journal of the Japan Diabetes Society) 2012;55(5):309-312. URL:<http://search.jamas.or.jp/index.php>.
  14. Takagi M, Yamasaki H, Endo K, **Yamada T**, Kaneko K, Oka Y, Mori E. Cognitive decline in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase autoimmunity; case report. *BMC Neurol.* 11:156, 2011. doi: 10.1186/1471-2377-11-156.
  15. Gao J, Ishigaki Y, **Yamada T**, Kondo K, Yamaguchi S, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oyadomari S, Mori M, Oka Y, Katagiri H. Involvement of endoplasmic stress protein C/EBP homologous protein in arteriosclerosis acceleration with augmented biological stress responses. *Circulation.* 124(7):830-839, 2011. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014050
  16. Kudo H, Emi M, Ishigaki Y, Tsunoda U, Hinokio Y, Ishii M, Sato H, **Yamada T**, Katagiri H, Oka Y. Frequent loss of genome gap region in 4p16.3 subtelomere in early-onset type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2011:498460, 2011. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/498460>.
  17. Sugita S, Kamei Y, Akaike F, Suganami T, Kanai S, Hattori M, Manabe Y, Fujii N, Takai-Igarashi T, Tadaishi M, Oka J, Aburatani H, **Yamada T**, Katagiri H, Kakehi S, Tamura Y, Kubo H, Nishida K, Miura S, Ezaki O, Ogawa Y. Increased systemic glucose tolerance with increased muscle glucose uptake in transgenic mice overexpressing RXR  $\alpha$  in skeletal muscle. *PLoS One.* 6 (5):e20467, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020467.
  18. 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  $\beta$ -cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway. *Diabetes.* 60(2):537-47, 2011. doi: 10.2337/db10-0796.
- [学会発表](計 7 件)
1. **Tetsuya Yamada**, Sohei Tsukita, Hideki Katagiri. Inter-organ neural network mediate body weight regulation. The 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Kagoshima. 2014/3/16-18.
  2. **山田哲也**, 片桐秀樹 臓器間ネットワークからみた肥満・2型糖尿病 (シンポジウム 6 : 臓器からみた糖尿病の病態と治療) 第 4 8 回 糖尿病学の進歩 (平成 2 6 年 3 月 8 日 札幌市)
  3. **山田哲也** 臓器間神経ネットワークによる体重調節機構の解明 (日本肥満学会学術奨励賞受賞講演) 第 3 4 回日本肥満学会 (平成 2 5 年 1 0 月 1 2 日 東京)
  4. **山田哲也**, 突田壮平, 岡 芳知, 片桐秀樹 肝からの臓器間ネットワークによるエネルギー代謝制御 第 5 6 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム 1 0 : 糖代謝と肝臓 (平成 2 5 年 5 月 1 7 日 熊本市)
  5. **山田哲也** 臓器間相互作用が司る糖代謝とエネルギー代謝のクロストーク (日本糖尿病学会学会賞 (リリー賞) 受賞講演) 第 5 6 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 2 5 年 5 月 1 6 日 熊本市)
  6. **山田哲也**, 岡芳知, 片桐秀樹 神経系を介した臓器間相互作用による体重調整 第 1 6 回 日本心血管内分泌代謝学会学術総会 (シンポジウム 1 : 臓器間ネットワークによる心血管内分泌代謝調節) (平成 2 4 年 1 1 月 2 4 日 東京)
  7. **山田哲也**, 片桐秀樹, 岡 芳知 神経系を

介した臓器間相互作用による体重調節機構 第85回 日本内分泌学会学術総会  
シンポジウム14：中枢と末梢の機能調節  
連関（平成24年4月21日 名古屋市）

〔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

## 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：