

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750053

研究課題名(和文) ガラニン様ペプチド(GALP)の生理的意義解明と新規生活習慣病治療法の開発

研究課題名(英文) Galanin-like peptide (GALP) has an anti-obesity effect and acts through the energy metabolism by autonomic nervous system.

研究代表者

平子 哲史(Hirako, Satoshi)

昭和大学・医学部・ポスドク

研究者番号：90644261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：肥満マウスにおけるGALPの抗肥満作用について、末梢組織での脂質代謝調節機構に注目して調べた。脳室内投与後およそ1時間後から呼吸商がGALP群でVehicle群と比較し有意に減少した。肝臓中の脂肪酸合成に関与する遺伝子発現はVehicle群と比較しGALP群で有意に減少した。DIOマウスへのGALP点鼻投与によって、体重が有意に減少した。肝臓TG値はGALP群で減少し、肝臓中脂肪酸酸化関連遺伝子発現はGALP群で増加した。以上の結果から、GALPは通常食給餌マウスと同様にDIOマウスでも肝臓での脂質代謝を改善することで抗肥満作用を示している事が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Galanin-like peptide (GALP), a 60-amino acid neuropeptide that was originally isolated from porcine hypothalamic extracts and is well known as a neuropeptide regulating feeding behavior and energy metabolism. In this study, I examined anti-obesity effect of GALP by focusing on lipid metabolism. In chronic infusion study, the body weight gain was decreased by GALP treatment as compared with the control group. The amount of lipid droplets was lower in the GALP group and hepatic triglyceride levels was decreased in the GALP groups compared with the vehicle group. Hepatic fatty acid oxidation-related gene mRNA levels were increased in the GALP group. The present study indicates that stimulates the hepatic lipid metabolism and anti-obese effect of GALP is evident with both central and intranasal administration.

研究分野：生活科学

キーワード：脂質代謝 エネルギー代謝 神経ペプチド

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国では食の欧米化や運動不足により、肥満、特に内臓脂肪型肥満を基盤病態とし、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧などの生活習慣病が集積したメタボリックシンドロームの患者が増加している。肥満は摂取エネルギーと消費エネルギーのバランスが崩れる事で生じるため、肥満の予防にはこのバランスを保つことが重要である。食欲は、外界からの食物情報と迷走神経を介した末梢からの神経性情報やホルモンなど血液中の液性情報が脳内で統合されて生じる。脳内における摂食調節は、中枢および末梢で産生されるさまざまなペプチドを含有するニューロンの複雑なネットワークにより行なわれている。その神経ペプチドの一つであるガラニン様ペプチド(GALP)は1999年大瀧らによってブタ視床下部から単離同定された。GALPの発見以降、その生理作用についての様々な研究がなされており、マウスにおいて、GALP投与後24時間までの摂食量と体重の減少を引き起こすと報告されている。また、我々はGALPをマウスの脳室内に投与し、呼吸症を測定したところ、GALP投与直後に呼吸症が減少しており、脂質代謝が亢進したことが示唆された。GALPは様々な生理作用を有している事が示され、特にその中でも強力に抗肥満作用を示すことが明らかとなったが、そのメカニズムは明らかになっていない。その詳細なメカニズムの解明が、生活習慣病の新しい治療薬の開発になるつながる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

これまでの研究により、GALPの新たな生理作用の発現が明らかとなりつつあり、GALPは生活習慣病の創薬のターゲットとしての可能性が高まっている。そこで、様々な栄養条件下でGALPが脂質代謝に与える影響を明らかにすることで、末梢と中枢の連携という新しい視点から生活習慣病治療のアプローチを試みることで、肥満を基盤としたメタボリックシンドローム治療の新しい分子標的としてのGALPの位置づけを確立し、新規予防法・治療法を開発を目指す。

3. 研究の方法

野生型マウスおよび食餌により肥満を誘導した(DIO)マウスにGALPを反復投与し、エネルギー代謝および生活習慣病病態に与える影響を検討する。また、肝臓を摘出し、脂質代謝への影響を網羅的に検討するため脂質メタボローム解析および脂質代謝関連遺伝子発現をリアルタイム-PCR法にて解析する。

さらに、中枢と末梢組織との連絡経路を明らかにするため、迷走神経肝臓枝の切断およびアドレナリン α 、 β 受容体の薬理的遮断を施行する。このような解析を通して、GALPがどのような分子メカニズムで肝臓および全身のエネルギー代謝、生活習慣病病態に影響を及ぼすか明らかにし、中枢への作用を基

盤とした新しいメタボリックシンドロームの治療法の確立を目指す

4. 研究成果

脳室内投与後およそ1時間後から呼吸商がGALP群でVehicle群と比較し有意に減少した。肝臓中の脂肪酸酸化に關与する遺伝子発現はVehicle群と比較しGALP群で有意に増加した。肝臓脂質メタボローム解析では、Vehicle群と比較しGALP群でPalmitoyl carnitineが増加した。また、GALP投与による呼吸商の減少は、交感神経遮断薬であるGuanethidine前投与により消失した。DIOマウスへのGALP点鼻投与によって、体重が有意に減少した。肝臓TG値はGALP群で減少し、肝臓脂肪酸酸化関連遺伝子発現はGALP群で増加した。以上の結果から、GALPは脳室内投与だけでなく、点鼻投与によっても脂質代謝が亢進することで抗肥満作用を示すことが示唆された。

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10件)

- 1) Takenoya F, Wan L, Kageyama H, Hirako S, Wada N, Hashimoto H, Ueta Y, Sakagami J, Nonaka N, Shioda S. Neuropeptide W-induced hypophagia is mediated through corticotropin-releasing hormone-containing neurons. *J Mol Neurosci*. 2015. In press.
- 2) Hirako S, Takenoya F, Kageyama H, Wada N, Okabe M, Shioda S. Galanin-like peptide prevent obesity by control of food intake and energy metabolism. *Pharm Anal Acta* 5:1-5, 2014
- 3) Wada N, Hirako S, Takenoya F, Kageyama H, Okabe M, Shioda S. Leptin and its receptors. *J Chem Neuroanat*. 61-62:191-199, 2014
- 4) Hirako S, Kageyama H, Takenoya F, Wada N, Kimura A, Okabe M, Shioda S. Energy metabolism regulation by intracerebroventricular and intranasal administration of GALP. *J Mol Neurosci*. 53 (Suppl 1):S138-S183, 2014
- 5) Suzuki Y, Shimizu H, Ishizuka N, Kubota N, Kubota T, Senoo A, Kageyama H, Osaka T, Hirako S, Kim HJ, Matsumoto A, Shioda S, Mori M, Kadowaki T, Inoue S. Vagal hyperactivity due to ventromedial hypothalamic (VMH) lesions increases adiponectin production and release. *Diabetes*. 63(5):1637-48, 2014
- 6) Wakayama Y, Hirako S, Ogawa T, Jimi T, Shioda S. Upregulated Expression of AQP 7 in the Skeletal Muscles of Obese ob/ob Mice. *Acta Histochem Cytochem*. 47(1):27-33, 2014.
- 7) Takenoya F, Hirako S, Kageyama H, Nonaka N, Shioda S. Development of a new

method of intranasal injection of GALP regarding clinical application to obese people. *Drug Delivery System* 28(4): 300-309 2013.

- 8) Ito K, Kageyama H, Hirako S, Wang L, Takenoya F, Ogawa T, Shioda S. Interactive effect of galanin-like peptide (GALP) and spontaneous exercise on energy metabolism. *Peptides*, (49):109-116, 2013.
- 9) Hirako S, Kim HJ, Iizuka Y, Nakasatomi M, Matsumoto A. Fish oil prevents excessive hepatic lipid accumulation without inducing oxidative stress. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 88(5):365-371, 2013.
- 10) Arai T, Kim HJ, Hirako S, Nakasatomi M, Chiba H, Matsumoto A. Effects of dietary fat energy restriction and fish oil feeding on hepatic metabolic abnormalities and insulin resistance in KK mice with high-fat diet-induced obesity. *J Nutr Biochem*. 24(1):267-73, 2013.

〔学会発表〕(計 20 件)

- 1) Hirako S, Kageyama H, Takaenoya F, Wada N, Kimura A, Okabe M, Shioda S: Galanin-like peptide (GALP) have the anti-obesity effect and control of energy metabolism via the sympathetic nervous system. 44st Annual meeting Society for Neuroscience (Washington, DC, 2014.11) ポスター発表
- 2) Hirako S, Kageyama H, Takaenoya F, Wada N, Kimura A, Okabe M, Shioda S: Effect of GALP on lipid metabolism and body weight regulation. Obesity week 2014 (Boston, MA, 2014.11) ポスター発表
- 3) Hirako S, Kageyama H, Takaenoya F, Wada N, Kimura A, Okabe M, Shioda S: Energy metabolism regulation by intracerebroventricular and intranasal administration of GALP. 20th International Symposium on Regulatory Peptides (Kyoto, Japan 2014.9) ポスター発表
- 4) Hirako S, Kageyama H, Takenoya F, Ota E, Wada N, Shioda S: Galanin-like peptide (GALP) have anti-obesity effect via the activation of hepatic lipid metabolism. The 2014 obesity summit (London, UK, 2014.4) 口頭発表
- 5) Hirako S, Kageyama H, Takenoya F, Ota E, Wada N, Shioda S: Galanin-like peptide (GALP): a key player in the regulation of feeding and energy metabolism. Galanin SFN pre-meeting 2013 (San Diedo, USA, 2013.11) 口頭発表
- 6) Hirako S, Kageyama H, Takenoya F, Ota E, Wada N, Shioda S: Galanin-like peptide (GALP) ameliorates hepatic lipid

metabolism via the sympathetic nervous system. 43st Annual meeting Society for Neuroscience (San Diedo, USA, 2013.11) ポスター発表

- 7) Hirako S, Takaenoya F, Wada N, Kageyama H, Shioda S : Effect of GALP on lipid metabolism in the liver. 第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (神戸, 2015.3) (シンポジスト)
- 8) 平子哲史・竹ノ谷文子・影山晴秋・和田巨弘・塩田清二: 抗肥満ペプチド GALP によるエネルギー代謝調節機構. 第 29 回日本糖尿病・肥満動物学会(京都, 2015.2)(シンポジスト)
- 9) 平子哲史・金賢珠・飯塚謙・松本明世・和田巨弘・竹ノ谷文子・所英樹・塩田清二: 鯨抽出タンパク質および鯨油摂取による肝臓脂質蓄積抑制作用第 29 回日本糖尿病・肥満動物学会 (京都, 2015.2)
- 10) 平子哲史・竹ノ谷文子・影山晴秋・和田巨弘・木村 愛・岡部まい・塩田清二: 摂食調節ペプチド GALP 点鼻投与による脂質代謝改善メカニズムの解明. 第 35 回日本肥満学会 (宮崎, 2014.10)
- 11) 平子哲史・影山晴秋・竹ノ谷文子・太田英司・和田巨弘・塩田清二: ガラニン様ペプチド(GALP)による肥満症・脂質異常症の予防効果及びその機序. 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (東京, 2014.7)
- 12) 平子哲史・影山晴秋・竹ノ谷文子・太田英司・和田巨弘・塩田清二: ガラニン様ペプチド(GALP)によるメタボリックシンドロームの予防・治療法の研究. 第 68 回日本栄養・食糧学会大会(札幌, 2014.5)
- 13) 平子哲史・影山晴秋・竹ノ谷文子・太田英司・和田巨弘・塩田清二: ガラニン様ペプチドの末梢組織におけるエネルギー代謝制御機構の解明. 第 11 回 GPCR 研究会 (東京, 2014.5)
- 14) 平子哲史・影山晴秋・竹ノ谷文子・太田英司・和田巨弘・塩田清二: ガラニン様ペプチド(GALP)による肥満症軽減作用及びその作用機序の解明. 第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会(栃木, 2014.3)
- 15) 平子哲史・影山晴秋・竹ノ谷文子・太田英司・和田巨弘・塩田清二: ガラニン様ペプチド (GALP) 投与による**抗肥満作用とその機序**. 第 28 回日本糖尿病・肥満動物学会 (宮崎, 2014.2)
- 16) 平子哲史・影山晴秋・竹ノ谷文子・太田英司・和田巨弘・塩田清二: 摂食調節ペプチド GALP による**抗肥満**・脂質代謝改善**メカニズム**の解明. 日本解剖学会第 101 回関東支部学術集会 (東京, 2013.11)
- 17) 平子哲史・影山晴秋・竹ノ谷文子・太田英司・和田巨弘・塩田清二: ガラニン様ペプチド (GALP) 投与による肥満症軽

- 減メカニズムの解明. 第 34 回日本肥満学会 (東京, 2013.10)
- 18) 平子哲史・影山晴秋・竹ノ谷文子・太田英司・和田亘弘・塩田清二: ガラニン様ペプチド (GALP) による交感神経を介した肝臓脂質代謝調節作用. 第 18 回アディポサイエンスシンポジウム (大阪, 2013.8)
 - 19) 平子哲史・影山晴秋・竹ノ谷文子・太田英司・和田亘弘・塩田清二: ガラニン様ペプチド (GALP) による脂質代謝改善メカニズムの解明. 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (東京, 2013.7)
 - 20) 平子哲史・影山晴秋・小川哲郎・竹ノ谷文子・太田英司・和田亘弘・塩田清二: ガラニン様ペプチド (GALP) による肝臓脂質代謝改善作用. 第 67 回日本栄養・食糧学会大会 (名古屋, 2013.5)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平子哲史 (Hirako Satshi)

昭和大学・医学部・ポスドク

研究者番号: 90644261