

領域略称名：食欲脂肪蓄積制御
領域番号：3217

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者

(独立行政法人国立循環器病研究センター研究所・研究所長 寒川賢治)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開發表等）	22
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	28
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	31
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	35
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	37
11. 総括班評価者による評価	39

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関・部局・職	構成員数
X00	22126001 食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明	平成22年度～平成26年度	寒川 賢治	独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・研究所長	10
A01計	22126002 新たな食欲・エネルギー代謝制御関連因子の探索法の開発と機能解析	平成22年度～平成26年度	寒川 賢治	独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・研究所長	3
A01計	22126003 多彩な生物種における脂肪蓄積と食欲制御に関与する新規生理活性ペプチドの探索	平成22年度～平成26年度	児島 将康	久留米大学・分子生命科学研究所・教授	4
A01計	22126004 摂食・エネルギー代謝に関わる摂食調節ペプチドの機能形態学的解析	平成22年度～平成26年度	塩田 清二	昭和大学・医学部・教授	9
A01計	22126005 脳におけるエネルギー感受機構と食餌嗜好性調節機構の解明	平成22年度～平成26年度	箕越 靖彦	生理学研究所・発達生理学研究系・教授	2
A01計	22126006 臓器間神経ネットワークによる糖・エネルギー代謝調節の分子機構	平成22年度～平成26年度	片桐 秀樹	東北大学・大学院医学系研究科・教授	1
A02計	22126008 肥満におけるアディポサイトカイン異常と病態発症機構の解析	平成22年度～平成26年度	船橋 徹	大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授	4
A02計	22126009 肥満におけるエネルギー代謝調節ペプチドの病態生理学的意義の解析	平成22年度～平成26年度	中里 雅光	宮崎大学・医学部・教授	5
A02計	22126010 肥満における食欲制御破綻機構の解明	平成22年度～平成26年度	清水 弘行	国際医療福祉大学・教授	3
A02計	22126011 脂肪蓄積制御の生理と病理における遺伝子転写ネットワーク研究	平成22年度～平成26年度	小川 渉	神戸大学・医学研究科・教授	2
A02計	22126012 脂肪蓄積による臓器機能破綻の分子基盤の解明	平成22年度～平成26年度	細田 公則	京都大学・医学研究科・教授	3
A01計	23126101 新規糖尿病感受性遺伝子による脂肪蓄積制御機構の解明とエピゲノムの意義	平成22年度～平成26年度	脇 裕典	東京大学・医学部附属病院・特任准教授	4
計画研究 計 12 件					
A01公	23126501 肥満が組織内コエンザイム A プールに及ぼす影響	平成23年度～平成24年度	長南 茂	茨城大学・農学部・准教授	3
A01公	23126502 肝臓と食欲をつなぐ肝臓特異的発現転写因子 CREBH と分泌ホルモン FGF21	平成23年度～平成24年度	中川 嘉	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	1
A02公	23126503 細胞内エネルギーセンサー分子による食欲、エネルギー代謝調節機構の解明	平成23年度～平成24年度	北村 忠弘	群馬大学・生体調節研究所・教授	1

A01 公	23126504 中枢・末梢組織の脳由来神経栄養因子による摂食脂肪蓄積制御機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	南野 徹	新潟大学・医歯学総合研究科・教授	1
A01 公	23126505 新規ジンクフィンガー型転写抑制因子による脂肪細胞分化・脂肪蓄積の制御機構の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	井上 順	東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授	3
A01 公	23126507 肝臓の脂肪蓄積のエピジェネティクス制御の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	亀井 康富	京都府立大学・生命環境科学研究科・教授	4
A02 公	23126508 新しい非アルコール性脂肪性肝炎モデルを用いた異所性脂肪蓄積の分子機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	菅波 孝祥	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特任教授	3
A01 公	23126509 肥満での肝脂肪蓄積調節異常における自律神経の役割	平成 23 年度～ 平成 24 年度	井上 啓	金沢大学・脳・肝インターフェースメディスン研究センター・教授	1
A01 公	23126510 グレリン細胞内遺伝子発現プロファイルの解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	岩倉 浩	京都大学・医学研究科・特定准教授	1
A01 公	23126511 アドレノメデュリンの脂肪組織における病態生理学的意義の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	錦見 俊雄	京都大学・医学研究科・准教授	8
A02 公	23126512 アルファアレスチンによる絶食応答・脂肪蓄積制御	平成 23 年度～ 平成 24 年度	増谷 弘	京都大学・ウイルス研究所・准教授	1
A02 公	23126513 i P S 細胞を用いた脂肪萎縮症の脂肪萎縮と異所性脂肪蓄積の病因・病態の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	野口 倫生	京都大学大学院・医学研究科・特定助教	4
A02 公	23126514 脂肪細胞由来因子レプチンのエネルギー代謝調節作用における分子メカニズムの解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	海老原 健	京都大学大学院・医学研究科・准教授	2
A01 公	23126515 概日 N A D + 代謝制御の破綻による肥満発症メカニズムの解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	中畑 泰和	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・助教	1
A01 公	23126516 脂肪蓄積を制御する膜蛋白同定とその可溶性分泌型のアディポサイトカインとしての意義	平成 23 年度～ 平成 24 年度	和田 淳	岡山大学大学院・医歯薬学総合研究科・准教授	2
A01 公	23126517 肥満における新規摂食調節関連遺伝子の機能解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	浮穴 和義	広島大学・大学院総合科学研究科・准教授	1
A01 公	23126518 摂食に関与するオーファン受容体／オーファンペプチドの新規システム探索	平成 23 年度～ 平成 24 年度	斎藤祐見子	広島大学・大学院総合科学研究科・教授	1
A01 公	23126519 生体リズムが中枢性代謝調節に与える影響と異所性脂肪蓄積の関連	平成 23 年度～ 平成 24 年度	志内 哲也	徳島大学大学院・ヘルスバイオサイエンス研究部・講師	2
A02 公	23126520 脂肪蓄積の分子基盤における脂肪細胞アポトーシス制御機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	阪上 浩	徳島大学大学院・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授	1

A01 公	23126521 核小体因子S I R T 7による脂質蓄積制御機構の解明	平成23年度～平成24年度	山縣 和也	熊本大学大学院・生命科学研究部・教授	1
A01 公	23126522 肥満制御に機能する腸間膜生理活性ペプチドの役割	平成23年度～平成24年度	伊達 紫	宮崎大学・フロンティア科学実験総合センター・教授	2
A01 公	23126523 末梢オキシトシンによる摂食・代謝調節神経経路の解明と肥満治療応用基盤の確立	平成23年度～平成24年度	前島 裕子	自治医科大学・医学部・助教	3
A02 公	23126524 幼若期ストレスによる食欲制御メカニズムの破綻	平成23年度～平成24年度	高柳 友紀	自治医科大学・医学部・講師	2
A02 公	23126525 新規消化管ホルモンI B C A Pによる食欲・肥満および病態生理学的意義の検討	平成23年度～平成24年度	豊島 秀男	埼玉医科大学ゲノム医学研究センター・客員准教授	1
A02 公	23126526 オレキシン神経による摂食行動および体重制御の統合的研究	平成23年度～平成24年度	船戸 弘正	東邦大学・医学部・准教授	3
A02 公	23126527 異所性脂肪蓄積機構とマイオスタチンによる脂肪細胞肥大化制御機構の解明	平成23年度～平成24年度	土田 邦博	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授	1
A02 公	23126528 新奇ストレス環境における摂食抑制とケモカインシグナル	平成23年度～平成24年度	種子島幸祐	東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・主任研究員	1
A02 公	23126529 摂食障害とストレス	平成23年度～平成24年度	千田 大	埼玉医科大学・医学部・客員講師	1
A01 公	25126701 脂肪酸伸長酵素E l o v 1 6欠損マウスにおけるショ糖嗜好性亢進機序の解明	平成25年度～平成26年度	島野 仁	筑波大学・医学医療系・教授	2
A01 公	25126702 脂肪蓄積・分解を制御する新規鍵分子の同定	平成25年度～平成26年度	泉 哲郎	群馬大学・生体調節研究所・教授	1
A01 公	25126703 転写抑制因子B c 1 1 1 bによる脂肪細胞分化・脂肪蓄積の制御機構の解析	平成25年度～平成26年度	井上 順	東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授	3
A01 公	25126704 脂肪蓄積を制御する新規エピゲノム制御機構の解明	平成25年度～平成26年度	稲垣 毅	東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授	2
A02 公	25126705 新しいモデル動物を用いたN A S H発症の分子機構の解明	平成25年度～平成26年度	菅波 孝祥	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特任教授	3
A01 公	25126706 脳由来神経栄養因子による摂食脂肪蓄積制御機構の解明	平成25年度～平成26年度	南野 徹	新潟大学大学院・医歯学総合研究科・教授	1
A02 公	25126707 自然免疫シグナル分子による摂食反応・肥満制御機構の解明	平成25年度～平成26年度	長井 良憲	富山大学大学院・医学薬学研究部（医学）・客員准教授	2
A01 公	25126708 食餌同調性概日ペースメーカーによる食欲・行動・末梢臓器機能の調節	平成25年度～平成26年度	三枝 理博	金沢大学大学院・医療保健研究域医学系・准教授	2

A01 公	25126709 中枢神経による肝脂肪蓄積調節と肥満による障害メカニズムの解明	平成25年度～平成26年度	井上 啓	金沢大学・新学術創成研究機構・教授	1
A01 公	25126710 脂肪蓄積制御におけるUBXD8機能の解明	平成25年度～平成26年度	藤本 豊士	名古屋大学大学院・医学系研究科・教授	1
A01 公	25126711 ノックイン細胞を用いたヒト脂肪細胞分化系の構築	平成25年度～平成26年度	藤倉 純二	京都大学大学院・医学研究科・助教	3
A01 公	25126712 脂肪細胞特異的KOマウスを用いたアドレノメデュリンの病態生理的意義の解明	平成25年度～平成26年度	錦見 俊雄	京都大学大学院・医学研究科・非常勤講師	8
A01 公	25126713 グレリン細胞性状・機能の解析	平成25年度～平成26年度	岩倉 浩	京都大学大学院・医学研究科・准教授	1
A02 公	25126714 ニューロメジンU関連ペプチドの脳内報酬系に関わる食欲制御機構の解明	平成25年度～平成26年度	花田 礼子	京都大学大学院・医学研究科・准教授	1
A01 公	25126716 脂肪蓄積を制御する膜タンパク質と可溶性分泌型のアディポサイトカインとしての意義	平成25年度～平成26年度	和田 淳	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授	1
A01 公	25126717 視床下部で発見した新規遺伝子は脂肪蓄積の負のメディエーターか？	平成25年度～平成26年度	浮穴 和義	広島大学・総合科学研究科・准教授	1
A02 公	25126718 末梢性シグナル分子による運動制御機構の解明	平成25年度～平成26年度	阪上 浩	徳島大学大学院・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授	1
A02 公	25126719 Hippo経路による代謝、肥満、食欲制御	平成25年度～平成26年度	西尾 美希	九州大学・生体防御医学研究所・助教	1
A01 公	25126720 食欲・脂肪代謝調節に係る新規生理活性ペプチドの探索	平成25年度～平成26年度	井田 隆徳	宮崎大学・フロンティア科学実験総合センター・准教授	3
A01 公	25126721 脂肪滴蓄積制御におけるグアニリン/GC-C発現マクロファージの役割	平成25年度～平成26年度	伊達 紫	宮崎大学・フロンティア科学実験総合センター・教授	2
A02 公	25126722 慢性炎症の病態形成におけるレプチンの役割解明	平成25年度～平成26年度	中島 淳	横浜市立大学・大学病院・教授	3
A01 公	25126723 肝臓の脂肪蓄積のエピジェネティクス制御の解析	平成25年度～平成26年度	亀井 康富	京都府立大学・生命環境科学研究科・教授	1
A01 公	25126724 視床下部弓状核ニューロンのDNAメチル化を介した摂食・代謝調節と肥満	平成25年度～平成26年度	河野 大輔	群馬大学・先端科学研究指導者育成ユニット・助教	1
A01 公	25126725 オレキシン神経回路のヒストン脱アセチル化酵素を介した摂食行動制御の解明	平成25年度～平成26年度	船戸 弘正	東邦大学・医学部・准教授	1

A02 公	25126726 脂肪蓄積を担う脂肪幹細胞の動態解析とマイオスタチンによる脂肪組織・骨格筋相互作用	平成 25 年度～ 平成 26 年度	土田 邦博	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授	3
A01 公	25126727 モデルマウスを用いた新規摂食・脂肪蓄積調節遺伝子の機能解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	高田 豊行	国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・助教	1
A01 公	25126728 TNF- α 産生から見た白色脂肪組織炎症反応における中枢性制御機構とその異常	平成 25 年度～ 平成 26 年度	岡本 士毅	生理学研究所・発達生理学研究室・助教	1
A01 公	25126729 転写制御因子 CITED 2 による脂肪細胞分化・脂肪蓄積の制御機構の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	松本 道宏	国立国際医療研究センター研究所・糖尿病研究センター分子代謝制御研究部・部長	7
公募研究 計 56 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【学術的背景】

飽食の今日、肥満が世界的に蔓延しており、それと共に糖尿病、高血圧、脂質異常症など生活習慣病が増加している。肥満は脂肪細胞に脂肪が過剰に蓄積した状態と定義されるが、過剰に摂取されたエネルギーは脂肪細胞のみならず、肝臓、骨格筋、膵臓などの非脂肪細胞にも蓄積される（異所性脂肪蓄積）。肥満とそれに伴い増加する生活習慣病の重積の機序として、食欲及び脂肪細胞と非脂肪細胞における脂肪蓄積の制御の破綻による細胞機能異常が想定される。それに起因してインスリン抵抗性、アディポサイトカインの分泌及び感受性の変化、慢性炎症、臓器連関の破綻などの過剰脂肪蓄積に基づく多彩な機能異常が集積する。非脂肪細胞における脂肪蓄積の制御の破綻による細胞機能異常である狭義の脂肪毒性（Lipotoxicity）に対して、非脂肪細胞のみならず脂肪細胞における脂肪蓄積制御の破綻を含む種々の機能異常の重積する病態を広義の脂肪毒性（Adipotoxicity）として、包括的に解明することが求められている（*Nature Clin Pract Endocrinol Metab.* 2: 63, 2009）。一方、摂食障害などによる「痩せ」を呈する疾患（カヘキシア、中枢性摂食異常症など）も社会的な問題になっているが、これも食欲と脂肪蓄積の制御の破綻に起因しており、病態の分子基盤の解明が必要である。広義の脂肪毒性や痩せは広範囲に渉る領域であるために、多くの分野の研究者による融合的研究が必須であり、また細胞レベルのみならず個体レベルの分子基盤の解明の進展が期待される。

【本領域で明らかにしようとすること】

本研究は広範な分野に渉る広義の脂肪毒性に対して、多くの分野の専門家から成る融合的な新学術領域を組織する。本領域はエネルギー代謝調節の基本的な構成要素である食欲及び脂肪細胞と非脂肪細胞の脂肪蓄積の制御に関して、その生理的な分子基盤と新規因子の同定と意義を解明するとともに、その破綻における分子基盤の解明を行うことにより、広義の脂肪毒性（Adipotoxicity）の全貌を解明する。さらに本研究は、肥満のみならず、痩せの病態の分子基盤の解明も併せて行う。

本領域の代表者の寒川らは心血管系のナトリウム利尿ペプチド、及び食欲を含めたエネルギー代謝調節因子のグレリン（*Nature*. 402: 656, 1999）などの生体内ペプチドを世界で最も多く同定しており、特にナトリウム利尿ペプチドの ANP、BNP は診断薬、治療薬としての臨床応用に成功している。本領域は、食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明を目的として、これに関わる生理活性物質の同定と機能解析の研究基盤の下に、生化学、生理学、形態学、臓器連関、転写調節、臨床医学などの多分野の専門家を結集して、新規の融合領域を形成する。

本領域の最終目標は、食欲と脂肪蓄積制御の分子機構の解明により、肥満による生活習慣病や「痩せ」を呈する疾患の消滅に繋ぐことである。

【我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域であること】

代表者らの新規生理活性物質の同定による生体情報伝達系、生体恒常性維持システム解明の基礎研究の成果は世界中に波及して新たな研究のうねりを形成し、医薬品、診断法などの開発研究まで広範に発展してきた。摂食促進ペプチドのグレリン発見の論文は最高レベルの被引用回数数の論文の一つであり、グレリンに関して約 10 年間で 3600 編の論文が発表されている（PubMed 検索）。よって本学術領域における生理活性物質と分子基盤の解明は我が国の学術水準の向上・強化、次世代若手研究者の育成に繋がるものである。

脂肪細胞と食欲に関する科学であるアディポサイエンスは主に 1990 年代のアディポサイトカインや摂食調節因子の発見以後に我が国で発展してきた領域であり、その発展性が大いに期待されている。肥満はその成因において遺伝素因と環境要因が相互に関与し、また全身的に多種類の合併症を引き起こすので、肥満及び摂食調節研究の進歩は循環器病学、肝臓病学、呼吸器病学、整形外科学、癌の研究、栄養学などの広汎な学問領域の発展に繋がる。

【計画研究の目的と概要】

A01「食欲と脂肪蓄積の制御における分子基盤の解明と新規関連因子の探索」領域では、“新規関連因子の探索を行うグループ”と“摂食・エネルギー代謝調節に関わる因子の機能解析を行うグループ”が研究計画を進めた。これまで我が国からは本研究領域に属するメンバーからグレリンや様々なアディポサイトカインなど、摂食・エネルギー代謝調節に重要な生理活性物質が発見され、食欲調節や脂肪蓄積制御の研究に大きな展開をもたらし、この分野の世界的な発展に寄与してきた。このような生理活性物質の探索分野において今後も世界をリードしていくために、新規因子の探索を中心とするグループでは次世代の若手研

研究者の育成にも努めていく。

新しい生理活性物質の発見はインパクトが大きく、その後の展開も広いが、見つかった因子の詳細な機能解析や生理作用の解明が必要であることは言うまでもない。機能解析を中心とするグループでは、形態学、エネルギー感受機構、臓器間ネットワーク、転写因子、エピゲノムネットワークなどの解析によって、食欲調節や脂肪蓄積制御の分子メカニズムを明らかにしていく。

もちろん探索と機能解析のグループは各々別個の A01 領域グループではなく、各グループがターゲットとしている因子は、他のグループが対象としている因子と密接に関連していることが多い。そのため相互に情報交換や共同研究を行い、A02 領域との連携も通じて初めて、この学術研究領域の目的が達成されると考える。

- 【寒川】：[目的] 食欲・脂肪蓄積制御に関連する新規因子の探索法の開発と同定及びその機能解析により新たな制御機構を解明することを目的とする。
[概要] 食欲・脂肪蓄積制御に関連する新規因子の探索法を構築し、スクリーニングする。また、ナトリウム利尿ペプチドやグレリン、BMP-3b などの新たな機能解明を進める。
- 【児島】：[目的] ショウジョウバエや線虫などのモデル生物を利用して、進化の系統樹に基づいて、新規の摂食調節ペプチドを探索する。
[概要] ショウジョウバエ組織からペプチドを抽出し、摂食調節性のオーファン GPCR 発現細胞に作用する新規生理活性ペプチドを発見する。
- 【塩田】：[目的] 遺伝子改変動物を用いた中枢神経系における摂食・エネルギー代謝調節に関わる摂食ペプチド GALP のニューロンネットワークを解析し、さらに機能解析を行う。
[概要] 遺伝子改変動物を作出して GALP 産生部位と求心性路を明らかにする。また GALP による交感神経系を介する末梢臓器への機能調節機構を明らかにする。
- 【箕越】：[目的] 視床下部におけるエネルギー感受機構、特に AMPK を介した食物選択行動の調節機構を解明すると共に、肥満動物における異常を明らかにする。
[概要] マウスを絶食させると室傍核 CRH ニューロンの AMPK が活性化し、これによって炭水化物食に対する食物選択行動が引き起こされることを見出す。
- 【片桐】：[目的] 個体レベルでの代謝調節に関与する臓器間神経ネットワークの分子機序の解明、新たな臓器連関機構の発見、これらの病態における意義の解明。
[概要] エネルギー代謝臓器連関の肝 PPAR γ の下流分子として FSP27 を同定、血圧上昇への関与を解明、適応熱産生抑制につながる新規臓器連関（肝—褐色脂肪）機構の発見する。
- 【脇】：[目的] 遺伝素因や環境因子に関連した新規糖尿病感受性遺伝子による脂肪蓄積制御機構とエピゲノムの役割の解明。
[概要] 新規糖尿病感受性遺伝子である CDKAL1 の脂肪細胞分化や脂肪蓄積の抑制作用における役割や、肥満においてアディポネクチンの転写が低下するメカニズムを明らかにする。

A02「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」領域では、“食欲制御解析グループ”と“脂肪蓄積制御解析グループ”の2つで実施する。肥満の慢性化は、中枢及び末梢における摂食調節の破綻、脂肪細胞への過剰な脂肪蓄積、肝臓、骨格筋、膵臓などの非脂肪細胞への脂肪蓄積を引き起こす。また遺伝的素因に加えて、生活習慣やエピジェネティックなリプログラミングにより肥満は増悪し、肥満症の発症に繋がることから、その分子基盤の解明が求められている。食欲制御解析グループでは、末梢及び中枢の生理活性物質や液性因子によるエネルギー代謝調節の分子機序を解明し、そのシステムの破綻と肥満の発症及び進行との関連を明らかにする。脂肪蓄積制御解析グループでは、脂肪細胞と肝臓、骨格筋、膵臓などの非脂肪細胞への、脂肪蓄積に関する分子メカニズムを解明する。また肥満症発症との関連について、その分子メカニズムを多角的に解析し、臨床応用に展開するための基礎を構築することを目的とする。各研究対象や、明らかになった知見は、他の研究領域と密接に関連していることが多い。A02 の領域内に加えて A01 領域とも協力して、脂肪蓄積の分子基盤とその制御について連携して明らかにする。

本研究領域に所属する研究者らによって、グレリンなどの摂食やエネルギー代謝に関与する生理活性物質が多数発見されている。その豊富なシーズを有効活用することにより、世界に先駆けて研究に着手することが可能である。本研究は、摂食調節、脂質代謝、糖代謝、エネルギー代謝調節などで実績のある研究者が結集することで、脂肪蓄積制御の領域で世界をリードすることを目指す。また公募研究では、優秀な若手研究者を採用することで、次世代研究リーダー育成にも努める。

- 【船橋】：[目的] 肥満症における脂肪組織とアディポサイトカインの異常を明らかにし、病態、特に血管病の予防に繋げる。
[概要] 脂肪組織の病態解析、教室で発見したアディポネクチンの分子特性解析の基礎研究と全身血管エコー・内臓脂肪評価・アディポサイトカイン解析の臨床研究。
- 【中里】：[目的] 摂食調節ペプチドの病態生理学的解析と新規摂食調節ペプチドの探索及び行動薬理的

解析から肥満治療に向けた基礎研究を実施する。

[概要] 高脂肪食による腸管の炎症が迷走神経を介して中枢に伝達する機構の解明と、新規に同定したインスリン分泌ペプチドの作用機序の解明。

【清水】：[目的] 新規摂食抑制タンパク質、ネスファチン-1 を介した肥満症に関する中枢神経系と末梢臓器の臓器連関を同タンパク質の遺伝子改変動物を用いて明らかとする。

[概要] 中枢神経系による脂肪組織におけるネスファチンの産生調節機構の解明と末梢組織におけるネスファチンの過剰産生が惹起する肥満症の病態解明。

【小川】：[目的] 肥満の病態理解や新規治療法の開発を目標に、脂肪蓄積に関わる分子機構を遺伝子転写制御の観点から解析し、新規なメカニズムの解明を目指す。

[概要] 脂肪蓄積、エネルギー代謝に関わる転写因子や転写コアクチベーターの新規機能の解明、脂肪蓄積制御に重要な機能を担う新規なインスリン作用機構の解明。

【細田】：[目的] レプチンのエネルギー代謝調節作用及び異所性脂肪改善作用の解明、及び異所性脂肪蓄積の代謝調節作用の分子機構の解明。レプチン抵抗性の分子機構の解明。

[概要] ヒト脂肪萎縮症に対するレプチン投与の中枢作用を fMRI により解明する。レプチン受容体欠損ラット及び新規に作製するレプチン欠損ラットなどを用いたレプチンの異所性脂肪蓄積改善作用の検討。レプチン抵抗性モデルの高脂肪食負荷レプチン過剰発現マウスにおける視床下部の細胞内シグナルの異常の検討。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

《計画研究》

【寒川】新たな食欲・エネルギー代謝制御因子探索法の開発については、従来よりも高感度な活性検出系を構築し、探索研究を推進できた。また、ナトリウム利尿ペプチドやグレリンのエネルギー代謝における基礎的知見に加え、臨床的意義の解明も実施した。さらにタンパク質性因子である BMP-3b についても、新たなアディポサイトカインとして脂肪細胞機能を制御し、肥満病態と関連することを示し、当初計画より広がる研究の展開を呈示できた。

【児島】この研究期間内に、ショウジョウバエの新規生理活性ペプチドを3系統5種類発見することができた。その中で CCHamide-2 に関して機能解析を進め、この生理活性ペプチドがショウジョウバエの脂肪体から分泌され、脳内のインスリン様ペプチド産生細胞に作用してインスリン様ペプチドの分泌を刺激し、ショウジョウバエのエネルギー代謝や成長・発育を制御していることがわかった。

【塩田】GALP は摂食以外にも嗅覚や高次機能にも関与している可能性があり、複雑な神経回路網を構築していることが明らかとなった。遺伝子改変動物を用いた GALP 神経への入力路の解析では視索前野と中隔からの求心路が分かったがその詳細は不明である。これについての達成度は70%くらいである。

【箕越】これまでにマウス室傍核ニューロンに活性型 AMPK を発現させると炭水化物食に対する食物選択行動が引き起こされることを見出し、本研究ではそのメカニズムを調べた。その結果、室傍核 CRH ニューロンの AMPK が炭水化物食に対する絶食後の食物選択行動に必須であることを明らかにした。

【片桐】独自に見出した肝 PPAR γ を端緒とする臓器間神経ネットワークにおいて、その下流分子を同定し、この系がメタボリックシンドロームの血圧上昇の病態に関与することを証明した。さらに、肝糖代謝を端緒とし褐色脂肪における熱産生を調節することで太りやすさを制御する新規臓器間神経ネットワークを発見した。これらは、応募時の分子機構の同定、病態への意義の検討の目的を達成するものである。

【脇】新規糖尿病感受性遺伝子である CDKAL1 の脂肪細胞分化や脂肪蓄積の抑制作用における作用メカニズムの *in vitro* における検討やトランスジェニックマウスによる *in vivo* の検討、また肥満において低下するアディポネクチンの低下を制御する Heb1 の役割の検討を行い、おおむね計画の設定目標を達成した。

【船橋】アディポネクチンの通常のリガンド-受容体関係とは異なる新たな概念の内分泌因子としての分子特性が明らかになった。全身血管エコーや内臓脂肪量測定と生活指導を組み合わせた臨床ユニットの設立により多数の臨床研究を行えた。基礎と臨床を融合することにより当初予想した以上の成果が得られたと考える。

【中里】新たに摂食を抑制するセクレタチンと高血糖時にインスリンを分泌させるペプチドを同定した。摂食調節に、迷走神経を介した消化管由来のペプチドが重要で、高脂肪食摂取は迷走神経の炎症を介して消化管-視床下部経路を破綻させることを明らかにし、当初の目的以上の成果が得られた。

【清水】Nesf/NUCB2 過剰産生動物の解析を長期間に実施、末梢臓器における Nesf/NUCB2 過剰発現が、肥満症の重要な病態である体脂肪の増加、脂肪肝の進展と線維化促進、インスリン抵抗性の発現、体内ナトリウム貯留や血圧の上昇に関与することが明らかとなったが、動脈硬化進行への関与までは研究期間内において明らかとすることが出来なかった。

【小川】転写コアクチベーター PGC1 α の新規アイソフォームの個体レベルでの機能を遺伝子改変マウスの解析を通じて明らかとできたこと、肝臓での脂肪蓄積制御の転写制御機構に関する mTORC1 経路の関与を同定したこと、インスリン作用機構の新たなシグナルコーディングメカニズムを解明したことなど、研究の目標は十分に達成したと考える。

【細田】マウスでレプチンの膵臓内脂質蓄積減少作用と GLP-1 作用増強を明らかにした。レプチン欠損ラットの膵島で組織中性脂肪濃度増加に伴い、GSIS に関与する GPR40 遺伝子発現低下、カロリー制限で発現改善を明らかにし、GPR40KO ラット作製にも成功した。ヒト脂肪萎縮症の fMRI によりレプチンの脳内報酬系などの神経活動変化による食後満腹感形成への関与、脂肪萎縮症のレプチン治療の過食への効果を初めて明らかにした。1週間高脂肪食負荷のレプチン過剰発現 Tg マウスにおいて、肥満無しで、外因性レプチンに対する摂食抑制作用減弱、視床下部神経核におけるレプチン誘導性 c-fos 発現と STAT3 リン酸化などの減弱、すなわちレプチン抵抗性がレプチンの主要な作用標的の弓状核で認められるが、海馬や延髄の孤束核で認められず、神経核毎にレプチン抵抗性の出現の感受性や出現の時間経過が異なる事が示された。計画通りに成果を達成した。

《公募研究》

平成 23 年度～24 年度

【長南】肥満ラットの組織内 CoA プールの網羅的動態解析を計画し、視床下部及び肝臓の CoA レベルが

異なること明らかにした。

【中川】 CREBH が FGF21 を介し肥満・糖尿病を改善することを計画通りに見出した。

【南野】 脳由来神経栄養因子による摂食脂肪蓄積制御を示唆するデータを得ており、目標は達成された。

【井上順】 Bcl11b が C/EBP β を活性化することで脂肪細胞分化を正に制御していることを示した。おおむね計画どおりに研究は進展した。

【亀井】 肝臓脂肪合成律速酵素の GPAT1 遺伝子が DNA メチル化を介した遺伝子発現制御を受けることを見出した。

【井上啓】 肝臓脂肪合成が肝糖代謝と同様、中枢性に調節され、その作用が肥満により障害されることを見出した。

【岩倉】 グレリン分泌細胞における遺伝子発現プロファイルを決定し、 β 細胞株と比較検討した。

【錦見】 アドレノメデュリン (AM) Flox マウスの作製に成功し、aP2 をプロモーターに Cre 過剰発現マウスとの交配を行い、AM の脂肪特異的 KO マウスを樹立した。

【中畑】 脂肪蓄積制御異常と概日 NAD⁺ 変動破綻の関連性の有無を解析した結果、本研究では関連性は見られなかった。

【和田】 肥満で発現が上昇する脂肪細胞の膜タンパク質である ACAM (Adipocyte adhesion molecule) と GpnmB のトランスジェニックマウスを作出して機能解析を行い目標が達成された。

【浮穴】 レプチンシグナル異常動物や肥満モデル動物を用い、新規遺伝子がレプチンにより発現調節を受けていることを見出した。

【斎藤】 摂食調節に関連した「受容体-内在性リガンド」の組み合わせが未解決の系を標的とし、その解決の糸口を掴んだ。

【志内】 摂食リズムによる骨格筋における脂肪蓄積に中枢が関与する可能性を発見した。

【山縣】 SIRT7 ノックアウトマウスは転写因子 TR4 の発現が低下し、脂質蓄積が低下するという分子機構が判明した。

【伊達】 ラットの腸間膜脂肪組織から抗肥満に関連する分子を同定し、その機能を明らかにできた。

【前島】 オキシトシンの抗肥満作用及び末梢から中枢への作用機序も明らかになり達成度は高い。

【種子島】 ノックアウトマウスが新奇環境での摂食抑制を示す CXCL14 の作用の分子メカニズムを明らかにできた。

【北村】 研究目的通りの視床下部ニューロン特異的遺伝子改変マウスを作製し、その表現型を詳細に分子レベルで解析することで、視床下部における FoxO1、ATF3、Sirt1 の役割を解明できたことから、当初の目的は達成できたと考えている。

【菅波】 独自に確立した NASH モデルマウスを用いて、脂肪組織炎症が肝異所性脂肪蓄積に及ぼす影響を明らかにした。

【増谷】 Txnip による脂肪蓄積制御分子機構の解明を目指した。Txnip のシグナル制御機構を明らかにし、概ね達成した。

【野口】 脂肪萎縮症 iPS 細胞の樹立は一定の成果が得られているが、細胞系譜特異的な脂肪細胞分化誘導法の確立は改善を要する。

【海老原】 計画したレプチンによる肝 AMPK 活性化のメカニズム及び病態生理的意義の解析をほぼ完遂することができた。

【阪上】 脂肪蓄積に影響を与える新たなアディポサイトカイン MFG-E8 を見出したことから、ほぼ目標は達成された。

【高柳】 成体における新規摂食神経回路解明と幼少期ストレスによる摂食回路変化の解析を目標とし、かなり達成できた。

【船戸】 断眠、高脂肪食、自発運動促進環境の肥満への影響と、オレキシン神経の寄与を明らかにすることができた。

【千田】 高脂肪食に対する嗜好性が亢進している動物モデルを確立した。

平成 25 年度～26 年度

【島野】 Elov16 欠損マウスの食嗜好性とその脳内機構の解明を目指し、シヨ糖嗜好性の亢進と脳内報酬系の関与を明らかにした。

【泉】 この研究を中心的に行っていた研究者が 26 年度初めに転出したため、一部の解析が計画通りできなかった。

【井上順】 Bcl11b-KO MEFs において Wnt/ β カテニンシグナルの活性化が観察された。おおむね計画どおりに研究は進展した。

【稲垣】 FBXL10 がポリコーム抑制複合体を形成することで標的遺伝子発現を制御し、脂肪細胞分化を抑制する機構を解明した。

【菅波】 独自に確立した NASH モデルマウスを用いて、NASH 発症の起点となる病理組織像を同定した。

【南野】脳由来神経栄養因子による摂食脂肪蓄積制御を示唆するデータを得ており、目標は達成された。

【長井】TLR シグナルのアダプター分子 TRIF が、高脂肪食摂餌時の視床下部炎症及びレプチン抵抗性の発症に関与し、脂肪蓄積を制御することを見出した。TRIF 上流の TLR が、視床下部において何らかの内因性リガンドを認識し、炎症反応を誘導することが示唆された。

【三枝】食餌同調性概日ペースメーカーの神経基盤同定に向け進展した。脳内ペースメーカーによる末梢時計の調節を示した。

【井上啓】血中アミノ酸が、インスリンの中枢性肝脂肪合成抑制作用を増強することを見出し、計画通りに研究を達成した。

【藤本】肝特異的 UBXD8 欠損マウスを解析し、脂質付加後のアポリポタンパク質分解の異常が脂肪蓄積に至ることを明らかにした。

【藤倉】PPAR γ 遺伝子座に蛍光遺伝子を導入したヒト iPS 細胞を樹立した。

【錦見】AM の脂肪特異的 KO マウスを樹立した。KO マウスは血圧の上昇を認めたが、レニン、アルドステロン系に変化なく、血中 AM 濃度の低下を認めた。

【岩倉】遺伝子発現プロファイルの解析から、グレリン細胞の脂質取込みの特徴に関連する遺伝子を同定した。

【花田】NMU システムによる脳内報酬系への関与は示唆されたが確証を得る事はできず、分子メカニズムの解明まで到達できなかった。

【和田】肥満で発現が上昇する脂肪細胞の膜タンパク質である ACAM と Gpmb のノックアウトを作成して機能解析を行い目標が達成された。

【浮穴】新規遺伝子翻訳産物の神経ペプチドが脂肪蓄積を負に制御していると予想していたが、全く逆の作用を示すことを見出した。

【阪上】運動を制御する新たなミオカイン MDLF を見出したことから、ほぼ目的は達成された。

【西尾】遺伝子改変マウスを用いて Hippo 経路の代謝、肥満、食欲制御に対する作用を検討し、Hippo 経路コア分子である MOB1 が脂肪組織形成や肥満に関与することを *in vivo* で示した。

【井田】新たなペプチド探索の材料を大量に確保でき、新たなアッセイ系として、受容体ヘテロダイマーの系を構築し、アッセイを予定通り進めることができた。

【伊達】Gn/GC-C が cGMP/PKG/VASP 系を活性化し抗炎症に機能することを解明できた。

【中島】普通食負荷及び高脂肪負荷マウスを解析し、インスリン抵抗性形成におけるレプチンの役割を明らかにした。

【亀井】肝臓脂肪酸ベータ酸化酵素の遺伝子が DNA メチル化を介した遺伝子発現制御を受けることを見出した。

【河野】計画通りに進行し、DNA メチル化酵素が、視床下部における摂食、代謝、行動の制御に重要な役割を果たしていることを明らかにできた。

【船戸】神経ペプチド産生細胞における多様なヒストン脱アセチル化酵素発現を明らかにすることができた。

【高田】新規の摂食・脂肪蓄積制御候補遺伝子の表現型解析を行い、肥満に関わる責任遺伝子であることを突き止めた。

【土田】筋内異所性脂肪の源になる生体内に極微量存在する脂肪前駆細胞を同定し、その多分化能を検討した。筋芽細胞に分化を示さないが、脂肪細胞以外に、線維芽細胞・骨芽細胞・軟骨細胞に分化することを明らかにした。筋由来の細胞増殖因子マイオスタチン阻害による個体の表現型解析を推進させた。マイオスタチン阻害で筋量増加と共に、脂肪細胞の肥大化が強く抑制されていることを示した。

【岡本】中枢神経系から交感神経を介して、末梢脂肪組織内炎症を恒常的に抑制する機構の存在を発見し、現在論文レビュー中である。

【松本】研究計画に従い培養脂肪細胞ならびにマウスにおける機能欠損実験から CITED2 の役割を解明し、設定目的をほぼ達成した。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

【寒川】オーファン GPCR の内因性リガンド探索において、発現させた受容体の細胞内シグナル伝達様式が不明であることが問題となるが、リガンド刺激の結果最終的に生ずる細胞の微小形態変化に基づくインピータンスを指標とする CellKey システムを導入、新規リガンドスクリーニングのための活性検出法として構築し、共役する G タンパク質に依存しない有用なアッセイ法として問題の解決につなげた。さらに、リガンド探索のための出発材料や抽出法の再検討、発現受容体の細胞膜での局在や内因性受容体由来の活性の問題など、リガンド・受容体側の双方の問題解決を図ることにより効果的なりガンド探索を進めた。

【児島】発見されたショウジョウバエの新規生理活性ペプチド5種類について、ほ乳類で対応する新規ペプチドを検索したが、残念ながら見つからなかった。今後は、組織からの精製、及び遺伝子データベースからの候補ペプチドの検索を進め、さらに検討して行く。

【箕越】本研究において炭水化物食に対する食物選択行動に室傍核CRHニューロンのAMPKが必須であることを明らかにした。また、AMPKがCRHニューロンの細胞質内カルシウム濃度を上昇させることも示したが、その分子機構は現在も不明である。他研究室との共同研究を進め、単離ニューロンでの解析、電気生理学的解析を行う。

【片桐】肝にグルコキナーゼを発現させたところ、褐色脂肪組織でのUCP1など熱代謝関連遺伝子の発現が著明に低下し、適応熱産生が臓器間ネットワークで調節されていることが明らかとなった。しかし、酸素消費量はむしろ増加する傾向を示し、体重も増加を示さなかったため、解釈に難渋した。本予算で赤外線サーモグラフィーを入手し、各臓器における熱産生を検討するうちに、ふるえ熱産生の亢進を見出し、飼育温度を thermoneutral に設定することで適応熱産生の低下を証明でき、実際にマウスの系統間での太りやすさの違いの解明につなげた。

【脇】当初 CDKAL1 との関連を想定した転写因子 PPAR γ の Ser273 リン酸化と CDK5 経路との相互作用は検証により認められなかったが、PPAR γ 抑制系である Wnt 経路を CDKAL1 が制御する可能性が明らかにされた。平成 21~22 年度で研究代表者を務めた山内敏正が最先端プログラムに採択されたために、平成 23 年度から、公募研究で領域に参加していた脇裕典が研究代表者を引き継いだ。また分担研究者として岩部真人が継続、岩部美紀が新規に参加した。研究計画は当初の計画に公募研究分を加え、研究遂行の体制移行もスムーズで、チーム内の研究協力・連携により相乗的な効果が得られた。

【船橋】脂肪組織病態 S100A8 機能解析における生体イメージングや血管内アディポネクチン局在の超微細構造解析など臨床講座では技術的に困難な課題に直面したが、学内の基礎医学教室と連携することにより克服することができた。臨床研究においては血管エコーや生活指導を総合して行う部署が必要となったが、院内の了承を得て糖尿病・メタボリックステーションを設立しメディカルスタッフとの連携のもと研究を進めることができた。今後は更に内臓脂肪に焦点をあてた研究を推進する必要があると考えられる。

【中里】他施設からの遺伝子改変マウスを導入する際、マウスの常在菌の関係で、直接の導入が困難な場合がしばしばあった。保存した精子の分与を受けて、専門業者と協力してクリーニング後に導入した。また、細胞生理学的解析において、その測定は少数の専門的技術知識を持つものに依存していたが、複数の研究者への教育と訓練を通じて、常時測定できる環境を整えた。また施設の耐震工事に伴い、研究スペースが制限されたが、宮崎大学の共有研究施設を活用することで、滞りなく研究を遂行できた。

【清水】研究開始当初は、ネスファチン/ヌクレオベンディン-2 過剰産生動物の作製・繁殖に時間を要したが、繁殖ペア数を増加させるとともに、解析対象を雄マウスのみ限定して解析を進行させた。また同時に解析可能なマウスの数を十分に確保するために学内における飼育スペースを多く確保し、実験補助員の雇用、本学基礎医学センターの助教や他の研究機関と共同実験として研究を分担することにより実験の効率化を図った。

【小川】転写コアクチベーターPGC1 α のエネルギー代謝に関する新知見をヒトで検証するために、ヒト骨格筋生検による遺伝子発現の検討が必要となったが、代表者らはその経験が乏しかった。そのために骨格筋生検技術獲得に向けて、ヒト骨格筋における遺伝子発現や病態解析の世界的権威であるカロリンスカ大学 Zierath 博士の協力により、その技術を修得することで、技術導入を可能にした。

【細田】レプチン作用欠損動物の膝島で中性脂肪蓄積に伴うグルコース応答性インスリン分泌に関与する GPR40 遺伝子発現低下を見出したが、その機能的意義が不明である問題があった。その後、GPR40 欠損ラットの作製に成功したため、その機能的意義の解析が可能になった。

【花田】野生型マウスへの NMU 脳室内投与により脳内モノアミン動態の変動を認めたため、NMU 自体が脳内報酬系へ深い関与があると仮説を立てていたが、NMU 単独遺伝子欠損マウスでは依存症モデルにおいて明らかな表現型が見られなかった。現在、NMU/NMS 両遺伝子欠損マウスを新たに作製し、解析に着手している。主な研究を執り行っていた研究代表者が平成 25 年度に妊娠・出産を経たため、プロジェクトの進捗に遅延が生じた。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

連携については、中間評価で指摘を受けた事項への対応でも述べているが、本報告書の7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況のように、連携が促進された。

統合の方向性については、領域代表者の特性を活かして、新規物質の探索を重視して、前半の公募研究では、さまざまな新規因子の同定と機能解析を採択し、後半の公募研究では、新規の肥満のモデル動物からの新規因子の同定の研究などを採択した。また、後半の公募研究では、エネルギー代謝調節に関与するエピジェネティックスの研究を複数採択し、その分野の発展を促進した。

痩せの研究については、痩せそのものだけに着目すると、神経性食思不振症のように、家族や社会の問題も含まれて、分子レベルの解析には適さない。肥満と痩せは裏表の phenotype であり、肥満の研究を行う場合、その分子の過剰発現や欠損において、痩せの研究につながり、本研究の範囲で、痩せまで含んだ研究と成る。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

(1) 「本領域が目指す新しい融合領域のコンセプトを明確にする」

本領域では、末梢の脂肪組織及び非脂肪組織としての肝臓、骨格筋、膵臓、心腎血管系における脂肪蓄積の分子機構を解明すると共に、これら末梢組織を臓器間連関により制御するシステムとしての中枢神経系による食欲調節とエネルギー消費調節から成るエネルギー代謝調節の分子機構の解明について特に新規因子の同定を目指して進め、更にその調節機構の破綻の解明を行う。すなわち、従来末梢組織を中心として行われた解明に加えて、末梢を臓器連関により制御する中枢神経系を中心に行うこと、さらに制御に関与する新規因子の同定と言う生化学的なアプローチを中心に据えることにより、「既存の枠に収まらない新しい融合領域の創出を目指す」ことが本領域の目標である。

このような新しい融合領域を創出するために、下記(2)のように領域内の研究者間の連携、共同研究を実施、推進した。

(2) 新しい融合領域の創出のために「領域全体としての連携、共同研究を推進」する。

研究期間内に、以下に示すような領域内の研究者間で 50 件の共同研究を実施しており、また共同研究による 74 編の論文発表の業績を挙げ、領域全体としての連携、共同研究の推進を徹底して、新しい融合領域を創出に務めた。

なお、このように共同研究が活発に行われている理由としては、本領域が上記(1)で示した融合領域のコンセプトの下に、新規因子の同定を主に行う生化学者、中枢神経系の解剖学者、中枢神経系の機能解析を専門とする生理学者、病態解析の専門家や病態モデル動物や患者を持ち、しかも内分泌学、代謝学、循環器病学、精神医学などさまざまな分野の研究者などが結集した班構成となっていることによる。

領域内の主な共同研究

- 新規生理活性ペプチド探索のための新たなアッセイ法の構築（寒川、児島）
- 新規エネルギー代謝調節ペプチドの探索（寒川、児島、塩田、中里、井田、浮穴、斎藤）
- ペプチドの臨床応用及び臨床応用を目指した基礎研究（寒川、中里）
- 新しいアディポサイトカイン；骨形成因子 BMP-3b の脂肪組織解析と代謝に関する研究（寒川、土田）
- ショウジョウバエの摂食・脂質代謝に関与する新規生理活性ペプチドの探索（児島、寒川、井田）
- 食餌嗜好性に及ぼす視床下部室傍核の研究（塩田、箕越）
- 視床下部腹内側核を介するインスリン感受性増強に関する研究（塩田、箕越）
- グレリン細胞の遺伝子発現プロファイルの解明（塩田、中里）
- NERP-2 による摂食調節機構の解明（塩田、中里）
- ラット末梢臓器における NERP-1 と NERP-2 の分布・局在の同定（塩田、中里）
- ヒト組織における NERP-1 と NERP-2 の分布・局在（塩田、中里）
- 神経ペプチド W による摂食調節のメカニズムの解明（塩田、中里）
- GALP によるエネルギー代謝調節の解析（塩田、箕越）
- 末梢-中枢エネルギー代謝調節連関の研究（箕越、片桐、中里）
- 視床下部 AMPK による食餌嗜好性調節機構の解明（箕越、塩田、前島）
- ノルエピネフリン代謝回転の計測（箕越、中里）
- CRH ニューロンにおける細胞内 Ca 動態（箕越、前島）
- 視床下部 Sirt1 の摂食、エネルギー代謝調節における役割の研究（箕越、北村）
- 中枢神経系を介する骨髄リンパ球分化制御に関する研究（箕越、亀井、菅波）
- 末梢性自発運動制御機構の研究（箕越、志内、阪上）

- 肝グリコーゲン蓄積シグナルによる脂肪蓄積・分解調節機序 (片桐、島野)
- 腸管における脂肪酸感受機構による食餌嗜好性調節機構の解明 (中里、箕越)
- ペプチドに応答する細胞の同定やペプチドの下流シグナルの解析 (中里、寒川)
- 消化管、迷走神経節の発現タンパク質解析及び細胞単離技術の開発 (中里、塩田、影山)
- 血管内皮インスリン作用による内臓脂肪蓄積制御の研究 (小川、阪上)
- 視床下部インスリンシグナルによる食欲制御とエネルギー消費に関する研究 (小川、箕越)
- KLF15 の肝糖脂質代謝に関わる遺伝子発現制御に関する研究 (小川、阪上)
- KLF15 の脂肪細胞分化制御に関する研究 (小川、阪上)
- PGC1 α 新規アイソフォーム遺伝子欠損マウスの機能解析の研究 (小川、阪上)
- PGC1 α 新規アイソフォームのエネルギー代謝制御に関する研究 (小川、北村、阪上)
- 運動によるエネルギー代謝制御機構の研究 (小川、北村、阪上)
- 新規 Stroke 治療法の開発 (船橋、阪上)
- 高脂肪食負荷レプチントランスジェニックマウスによるレプチン抵抗性の分子機構の研究 (細田、箕越)
- 膵 β 細胞脂肪蓄積における GPCR の新規機能と治療標的の解明 (細田、寒川)
- レプチン抵抗性改善物質探索系の開発 (細田、寒川)
- グレリンの新規臨床的意義の解明 (細田、寒川)
- GPR40 などの GPCR 抗体作製 (細田、寒川)
- 視床下部腹内側核における代謝調節機構の解明 (志内、箕越)
- 視床下部レプチンによる骨格筋でのシグナル伝達作用に関する研究 (志内、箕越)
- B リンパ球の発達に及ぼす視床下部レプチン調節機構の解明 (菅波、田中、箕越)
- 脂肪組織炎症による異所性脂肪蓄積の分子機構 (菅波、井上啓)
- ユビキチンリガーゼ GRAIL の肝糖脂質代謝制御に関する研究 (井上順、小川)
- レプチン発現における DNA メチル化制御機構の研究 (北村、阪上)
- AMPK ノックダウン細胞作製に関する研究 (山縣、箕越)
- 高脂肪食に耐性を示すグアニリン/GC-C ダブルトランスジェニックラットに関する研究 (伊達、寒川)
- 視床下部で新たに発見した神経ペプチドの受容体探索 (浮穴、斎藤)
- 肝臓の脂肪蓄積におけるエピジェネティクス制御の研究 (亀井、菅波)
- 視床下部 ATF3 による糖、エネルギー代謝調節の研究 (井上啓、北村)
- TBP-2/Txnip によるレプチン抵抗性機構の研究—遺伝子改変マウスを用いた検討 (海老原、増谷)
- 肝臓の脂肪蓄積のエピジェネティクス制御 (中川、亀井)

(3) 「領域全体の連携の促進と若手研究者の育成」

本領域では、領域全体の連携の促進と若手研究者の育成の為に、領域の meeting を毎年2日間の合宿形式により行い、活発な情報・意見交換、人的交流を行い、領域全体の活性化を図った。

若手研究者の育成の取組及び参画した若手研究者の動向等については、本報告書の10.に記載した通り、本領域に参画した公募研究の若手の研究代表者や、各研究計画の分担研究者、連携研究者、研究協力者が、研究成果をもとに独立した研究者として各方面で活躍し、また、新たなポジションを得て、研究を継続している。さらに、国内外での学会での研究成果の報告や受賞、国際雑誌への論文発表などの成果も挙げた。

(4) 「アウトリーチ活動」

アウトリーチ活動としては、領域全体としてこれまでに以下の公開講演会を行った。食欲と脂肪蓄積の破綻の結果として生じる生活習慣病やメタボリック症候群に対しては、国民の関心は極めて高く、領域全体の公開講演会以外にも、各研究代表者が市民講座などのアウトリーチ活動を積極的に行った。

○新学術領域「食欲調節脂肪蓄積」公開講演会

1. International Symposium for the Study of Obesity, “Molecular Basis and Disorders of Control of Appetite and Fat Accumulation”, October 26, 2014. Miyazaki, Japan. 参加者数 160 名 (<http://www2.convention.co.jp/jasso35/isso/>)
2. International Symposium for the Study of Obesity, “Translational Science and Epidemiology on Adipomedicine; From Lipodystrophy to Obesity”, October 13-14, 2012. Kyoto, Japan. 参加者数 80 名 (<http://www.c-linkage.co.jp/obesity2012/>)

○市民講座

1. 前橋商工会議所主催「まちなかキャンパス」
 - ① 2014年12月4日「糖尿病、肥満症、メタボなど、生活習慣病の話」参加者数 30 名
 - ② 2013年9月20日「糖尿病、肥満症、メタボに対する対処法」参加者数 30 名
2. 前橋女子高校生徒への最先端生命科学セミナー
 - ① 2014年3月8日 研究施設、実験手技の見学や科学者になるための進路紹介 参加者数 40 名

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

(3 ページ程度)

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

A01「食欲と脂肪蓄積の制御における分子基盤の解明と新規関連因子の探索」

《計画研究》

新規関連因子の探索を行うグループ

【寒川】食欲・エネルギー代謝制御に関連する新規因子の同定を目的として、細胞の微小形態変化に伴うインピーダンス変化を指標とする高感度活性検出系を構築し、探索研究を推進した。また、従来の細胞内 Ca 上昇を指標として、非ペプチド性の内因性リガンド候補の活性同定及び精製に成功し、構造解析を進めた。

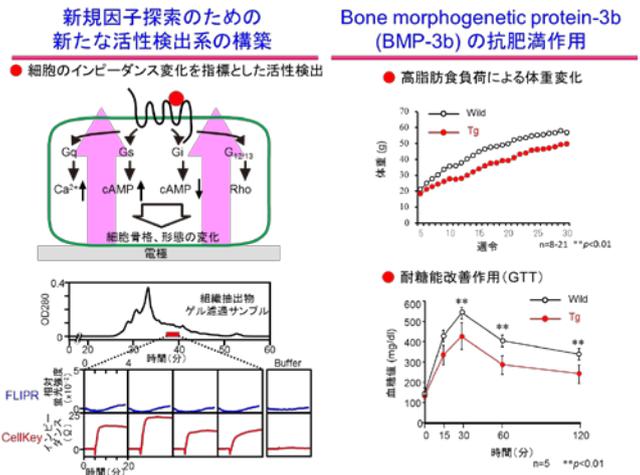
既知ペプチドの機能解析については、高脂肪食を負荷したナトリウム利尿ペプチド受容体欠損動物において、野生型対照動物と比較して内臓脂肪蓄積が顕著であり、それに伴い耐糖能異常及びインスリン抵抗性が存在した。ヒトでは、BNP の血中濃度が肥満度と逆相関関係にあることを証明した。また、グレリンに関して、2 型糖尿病患者の高脂肪食摂取後の血中グレリン濃度が体脂肪蓄積と密接な関係があることが判明した。タンパク質性因子である Bone Morphogenetic Protein-3b (BMP-3b) について、新たなアディポサイトカインとして脂肪細胞機能を制御し、BMP-3b 過剰発現マウスにおいては、抗肥満作用を有することを示した。[図①]

【児島】ショウジョウバエにはほ乳類の摂食調節性の BRS-3 にホモロジーの高い受容体が 2 種類存在しており、この受容体に作用する 2 つの新規生理活性ペプチドを発見し、CCHamide-1 及び CCHamide-2 と名付けた。このうち CCHamide-2 はほ乳類の脂肪組織に相当する Fat body に多く発現が見られた。次に、ショウジョウバエにはほ乳類摂食亢進ペプチドの NPY の受容体によく似た受容体はいくつか存在し、今回そのうち CG5811 の内因性リガンドとして 2 種類の新規のホモロジーのある生理活性ペプチドを発見した。さらに、ほ乳類のグレリンやニューロメジン U、ニューロテンシン受容体に類似した受容体の内因性リガンドとして Trissin と名付けたペプチドを発見した。CCHamide-2 はインスリン産生細胞を直接活性化して、インスリン様ペプチドの分泌を促進することがわかった。CCHamide-2 シグナル系の生理学的意義は、個体の成長を栄養条件と協調的に制御することであると考えられる。[図②]

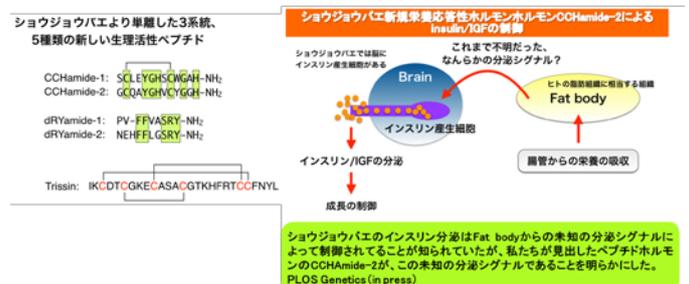
摂食・エネルギー代謝調節に関わる因子の機能解析を行うグループ

【塩田】摂食抑制神経ペプチドであるガラニン様ペプチド (GALP) に注目し、遺伝子改変動物を作成して GALP 産生ニューロンの分布局在と求心路を調べた。視床下部弓状核に GALP ニューロンは存在し、それ以外の部位に細胞体は存在しない。また GALP ニューロンは、脳内の各部位（視索前野、中隔など）から神経投射を受けていることが分かった。また GALP による肝臓の脂質代謝系に与える影響も調べた。GALP の脳室内投与により肝臓中の脂肪酸酸化に関与する遺伝子発現が増加し、メタボローム解析により Palmitoyl carnitine が増加した。交感神経遮断薬の前投与によりこの変化が抑制された。さらに GALP は点鼻投与により抗肥満作用を示し、交感神経系を介して肝臓及び脂肪組織での脂質代謝を亢進させることも分かった。これにより将来的に抗肥満について臨床応用の可能性も十分考えられる。[図③]

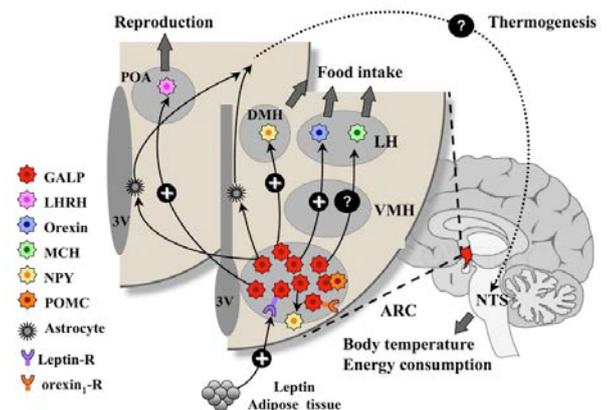
図① 新規アッセイ系と BMP-3b の新たな機能



図② ショウジョウバエより単離した 3 系統 5 種類の新しい生理活性ペプチドと CCHamide-2 による insulin/IGF の制御

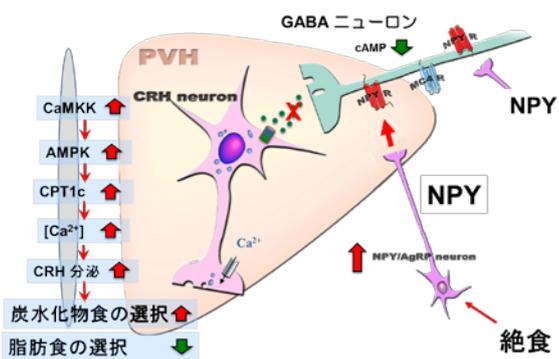


図③ 脳内における GALP の局在とその作用機序



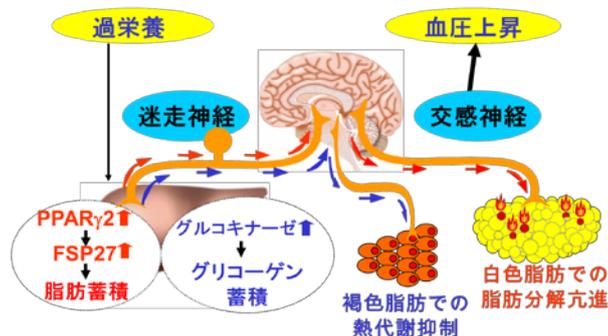
【箕越】マウス室傍核神経細胞に活性型 AMPK を発現させると炭水化物食への嗜好性が亢進して過食となり、肥満することを見出した。またマウスを絶食することによっても炭水化物食に対する食物選択行動が引き起こされること、その作用は室傍核 CRH ニューロンの AMPK が活性化することによって引き起こされることを見出した。また、室傍核 CRH ニューロンを単離し、AMPK 活性化剤 AICAR を作用させたところ、細胞内カルシウムが増加した。さらに、マウスを絶食すると、室傍核 CRH ニューロンの一部において AMPK が活性化することを組織学的解析によって示した。一方、肥満動物では AMPK 活性が低下しており、絶食後の再摂食においても高脂肪食を摂取した。以上の実験結果は、絶食後の食物選択行動に関わるニューロンを同定した初めての研究成果であり、摂食行動を司る神経機構を解明するための大きな一歩となる。[図⑤]

図④炭水化物食と脂肪食の食物選択行動に及ぼす室傍核 CRH 神経細胞 AMPK の調節作用



【片桐】これまでに、全身の各臓器の代謝状況が、神経系を通じて伝達されていることを明らかとしてきた。本新学術領域研究においては、まず、肝での PPAR γ 活性化を端緒とする基礎代謝・脂肪分解促進につながる臓器間ネットワークシステムにおいて、PPAR γ の下流分子として FSP27 を同定し、この機序が肥満時の血圧上昇に関与することを明らかとした。次に、肝での糖取り込み亢進を端緒とし、褐色脂肪組織での適応熱産生抑制につながる個体レベルでのエネルギー備蓄システムを発見し、迷走神経求心路・交感神経遠心路による神経系の関与を証明した。さらに、この新規臓器連関は、マウスの系統間の太りやすさの違いを規定していることが明らかとなった。以上、臓器間神経ネットワークの分子機序の解明、新たな臓器連関機序の発見とこれらの病態における意義が証明され、個体レベルでの代謝調節における臓器間神経ネットワーク機序の重要性が明らかとなった。[図④]

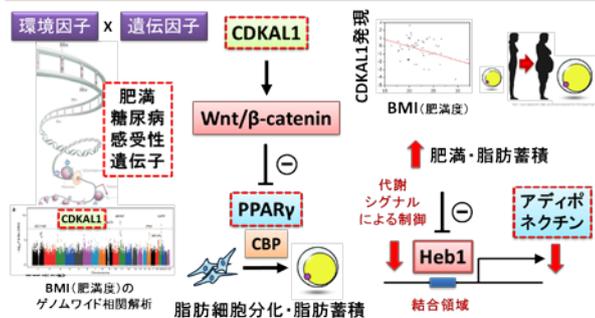
図⑤肝代謝変化を端緒とする臓器間ネットワークの解明



【脇】2 型糖尿病・肥満疾患感受性遺伝子としてゲノムワイド関連解析で同定された CDKAL1 は、その発現が脂肪細胞の分化や過肥大で制御されており、脂肪細胞分化の抑制因子であることを 3T3-L1 細胞の過剰発現・ノックダウンの系を用いて明らかにした。ヒト脂肪組織の検討では肥満者ほど、その発現が減少していた。脂肪細胞においてアディポネクチンの転写に関わる CDK5 による PPAR γ の Ser273 リン酸化との明らかな関連は認めなかったが、PPAR γ や脂肪分化の抑制因子である Wnt、 β カテニン経路を活性化することを明らかにした。aP2 プロモーターによる脂肪組織特異的なトランスジェニックマウスを作製した。肥満・脂肪細胞肥大におけるアディポネクチン低下に関わるプロモーター領域を同定した。その領域に転写因子 Heb1 が結合し、転写制御に関わることを明らかにした。肥満に伴う脂肪細胞内の代謝ストレスシグナルやエネルギー代謝制御シグナルの変化が、Heb1 の発現を制御していることを見出した。[図⑥]

図⑥糖尿病感受性遺伝子による脂肪蓄積制御機構

新規糖尿病感受性遺伝子による脂肪蓄積制御機構の解明とエピゲノムの意義



《公募研究》

新規関連因子の探索を行うグループ

○平成 23 年度～平成 24 年度

【浮穴】本研究では、視床下部で発見した新規遺伝子がレプチンにより発現調節を受けていることを見出した。さらに、食餌誘発性肥満モデル動物においても mRNA 発現変化が生じることも確認した。新規遺伝子はエネルギー代謝調節に関わることが示唆された。

【斎藤】脳に局在するオーファン受容体 BRS3 に対する代理リガンドが海洋微生物由来メタゲノムライブラリー中に存在する可能性を見出した。一方、視床下部に局在するオーファンペプチド CART 添加により ERK 活性が亢進する海馬由来の神経細胞株を同定した。

【和田】メタボリックシンドロームの病態に深く関与する遺伝子群を探索し、内臓脂肪蓄積を来し 2 型糖尿病・高血圧・脂質異常症を発症する Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットの内臓脂肪組織より膜タンパク質である ACAM (Adipocyte adhesion molecule) と Gpnm/OA (Osteoactivin) を同定した。ACAM Tg マウスでは通常食、高脂肪高蔗糖食ともに著明に脂肪重量が抑制され体重が減少し、また Gpnm Tg マウスでは体重や脂肪重量には変化はないが、脂肪肝が著明に抑制された。これらの分子はメタボリックシンドロームの病態に関与していることが示された。

【伊達】高脂肪食耐性ラットの解析から、生理活性ペプチドであるグアニリンとその受容体 GC-C が腸間膜脂肪組織のマクロファージに高発現していることを見出し、遺伝子改変動物を作出して両分子の機能を明らかにした。

○平成 25 年度～平成 26 年度

【泉】新たな脂肪蓄積因子 ALK7 受容体のリガンド候補分子が、過栄養状態下で脂肪組織において発現誘導が起きること、ALK7 シグナル系がアディポサイトカインの発現を制御し、脂肪蓄積に伴う慢性炎症やインスリン抵抗性に関与することを見出した。

【稲垣】FBXL10 がポリコーム抑制複合体に結合し、細胞周期制御や脂肪細胞分化のマスター制御遺伝子の発現を調節することで、脂肪細胞分化を抑制することを見出した。また、オスの Fbx110-2 ノックアウトマウスで糖脂質代謝異常を認めた。

【浮穴】本研究では、視床下部で見出した新規遺伝子及びその翻訳産物である神経ペプチドの機能を解明することを目的とし、脳室内投与や前駆体遺伝子の過剰発現を行った。その結果、レプチンに拮抗することで脂肪蓄積を促す新規脳因子であることが示唆された。

【井田】食欲調節に関与している GPCR に対して、新規生理活性ペプチドを発見するために様々な動物種から入手困難な臓器をサンプリングし、ペプチド探索を行うことができた。さらに、C.elegans から、2 種類の新規生理活性ペプチドを単離・同定できた。

摂食・エネルギー代謝調節に関わる因子の機能解析を行うグループ

○平成 23 年度～平成 24 年度

【長南】肥満ラット及び社会的敗北ラットの組織内 CoA 動態を解析し、肝臓や視床下部などエネルギー代謝、摂食行動に密接に関係する組織の CoA プールは食餌の質やストレスに敏感に応答することを明らかにした。

【中川】肝臓の CREBH が生活習慣病改善ホルモン FGF21 の発現を上昇させ、脳、脂肪組織など抹消組織を含め全身のエネルギー代謝を変化させることで肥満・糖尿病を改善することを見出した。

【南野】中枢・末梢組織における BDNF/TrkB axis は、何らかの機序によって栄養状態を感知し、相互に作用することによって、摂食や代謝・脂肪蓄積制御に関与している可能性があることが示唆された。

【井上順】培養細胞系を用いて Bcl11b 遺伝子の脂肪細胞分化への役割を検証したところ、Bcl11b ノックダウンにより脂肪滴の蓄積及び分化マーカーの発現が低下し、C/EBPβ 活性が低下することで脂肪細胞分化が抑制されることを明らかにした。

【亀井】肝脂肪合成の律速酵素グリセロール 3 リン酸アシル基転移酵素 (GPAT1) 遺伝子プロモーターの転写因子 SREBP1c を介した発現は DNA メチル化により制御されることが明らかになった。

【井上啓】インスリンの中枢作用により肝脂質合成酵素発現が抑制された。中枢性作用による肝臓エフェクターは、肥満・糖尿病状態で障害され、肝脂質合成酵素の中枢性発現抑制に関しても、肥満・糖尿病状態では障害された。

【岩倉】独自に樹立したグレリン分泌細胞株 MGN3-1 細胞の遺伝子発現プロファイルを、膵 β 細胞株である MIN6 細胞、および膵 α 細胞株である αTC 細胞を対照として、マイクロアレイにより比較検討した。

【錦見】AM Flox マウスの作製に成功し、aP2 をプロモーターに Cre 過剰発現マウスとの交配を行い、AM の脂肪特異的 KO マウスを樹立した。脂肪組織での AM 発現は約 20% と低下していた。見かけ上の表現型はなかった。

【中畑】細胞内 NAD⁺ 合成経路の律速酵素を全身で高発現するマウスの高脂肪食負荷による体重推移は、野生型と比して有意な差は見られなかった。律速酵素発現脂肪前駆細胞株の脂肪分化/蓄積の程度にも有意な差は見られなかった。

【志内】摂食リズムの乱れは、骨格筋における異所性の脂肪蓄積が促進することで、インスリン抵抗性を発症することを見出した。そのメカニズムとして、視床下部 AgRP の発現増強と、それに伴う交感神経活性の減弱が考えられる。

【山縣】サーチュインファミリーに属する SIRT7 の代謝作用は不明であったが、ノックアウトマウスの解析などを通じ、SIRT7 は肝脂肪蓄積促進作用を有することが判明した。

【前島】肥満マウスへのオキシトシン慢性投与により、摂食量、体重、内臓脂肪量の減少、エネルギー消費量、脂質利用の増加と耐糖能、脂肪肝の改善が見られた。点鼻投与でもオキシトシンの肥満治療への有効性が示された。

【豊島】新規消化管分泌タンパク質、IBCAP と食欲、肥満、糖尿病との関連を検討したが、IBCAP が膵 β 細胞の増殖及び、インスリン分泌を刺激するのみならず、iPS 細胞から β 細胞への分化誘導に関与する可能性を示唆する結果を得、特許申請中である。また、IBCAP 遺伝子を発現させた培養細胞の培養上清より、遺伝子産物としての分泌タンパク質の精製を試み、構造解析への準備段階を整えた。

【種子島】ストレス応答に関与する海馬で、新奇環境摂食抑制に関与する CXCL14 の発現細胞を同定した。また、CXCL14 が神経幹細胞の遊走に関与する CXCR4/CXCL12 の活性を阻害することを示した。

○平成 25 年度～平成 26 年度

【島野】Elovl6 欠損マウスは野生型マウスと比較して高シヨ糖食の嗜好性が亢進した。このシヨ糖嗜好性の亢進はオピオイド受容体アンタゴニストの投与によりキャンセルされた。脂肪酸組成の変化が報酬系を介して嗜好性に基づいた過食を引き起こす可能性を示した。

【井上順】DNA マイクロアレイを用いて、Bcl11b により発現が制御される遺伝子の探索を行った。Bcl11b-KO MEFs では Wnt/β カテニンシグナルの下流遺伝子の発現上昇が観察され、Bcl11b による中胚葉系幹細胞分化の制御の可能性を明らかにした。

【南野】脂肪組織における BDNF/TrkB axis は、何らかの機序によって栄養状態を感知し、摂食や代謝・脂肪蓄積制御に関与している可能性があることが示唆された。

【三枝】食餌同調性概日ペースメーカーの候補部位・視床下部背内側核を特異的に操作するための Cre 発現マウスを見出した。また、脳内の食餌同調性概日ペースメーカーが、胃内在性概日時計の食餌への同調を促進することを明らかにした。

【井上啓】必須アミノ酸、ヒスチジンの血中濃度増加が、中枢性ヒスタミン作用を介し、インスリンによる中枢性肝脂肪合成抑制作用を増強する事、また、肝糖産生と脂肪合成の中枢性制御が独立した機序で行われる事を解明した。

【藤本】高脂肪食を負荷した肝特異的 UBXD8 欠損マウスは、門脈域細胞に脂肪滴蓄積が見られ、VLDL 分泌減少に起因する血中 VLDL とトリグリセリドの低下を示した。UBXD8 欠損が脂肪蓄積を招くことが初めて明らかになった。

【藤倉】PPAR γ 遺伝子座に蛍光遺伝子を導入したヒト iPS 細胞を樹立した。

【錦見】AM の脂肪特異的 KO マウスを樹立した。KO マウスは血圧の上昇を認めたが、レニン、アルドステロン系に変化なく、血中 AM 濃度の低下を認めた。高脂肪食負荷でその傾向は大きい傾向にあった。

【岩倉】グレリン分泌細胞株 MGN3-1 細胞と β 細胞株 MIN6 細胞を比較し、脂肪酸取込み、細胞内脂質の一部に差異を認め、遺伝子発現プロファイルの解析により、脂肪酸取込みの差異の原因となる遺伝子を同定した。

【和田】メタボリックシンドロームの病態に深く関与する遺伝子群を探索し、内臓脂肪蓄積を来し 2 型糖尿病・高血圧・脂質異常症を発症する Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットの内臓脂肪組織より膜タンパク質である ACAM (Adipocyte adhesion molecule) と GpnmB/OA (Osteoactivin) を同定した。ACAM KO マウスは嚢胞腎を形成し生後まもなく全例が死亡した。また GpnmB KO マウスでは脂肪肝と線維化の悪化が認められ、脂肪肝・脂肪肝患者の血中可溶性 GpnmB 濃度と肝組織の線維化に相関が認められた。GpnmB はメタボリックシンドロームの脂肪肝における保護因子と結論した。

【伊達】Gn/GC-C 発現マクロファージでは、cGMP を介して PKG/VASP 系が活性化されており、同マクロファージでは脂肪に曝露されても炎症性サイトカインの増加が見られなかった。Gn/GC-C Tg ラットは、炎症を回避することで抗肥満を示すことが示唆された。

【亀井】脂肪酸 β 酸化関連の遺伝子群が母乳中に含まれる脂質成分によって活性化される PPAR のリガンドによる DNA メチル化変化を介して発現制御を受けることが明らかになった。

【河野】DNA メチル化酵素、DNMT3a が、視床下部室傍核において体重や摂食行動、熱産生の制御に重要な役割を果たしていること、さらに、視床下部弓状核 NPY/AgRP ニューロンにおいて行動パターンの制御に重要な役割をしていることを明らかにした。

【船戸】11 分子種のヒストン脱アセチル化酵素が、神経ペプチドやモノアミンを産生する神経細胞集団ごとに異なるパターンで発現することを明らかにした。これらの分子の発現を操作することによる行動変化を検討した。

【高田】順遺伝学的手法により発見した機能未知の遺伝子について、その遺伝子改変動物が、加齢と高脂肪食摂餌で肥満し、耐糖能やインスリン感受性の悪化を示すことを明らかにした。ヒト肥満モデルとしての有効性を確認した。

【岡本】摂食促進神経ペプチド AgRP をマウス脳室内に投与すると、交感神経活動を抑制し、副睾丸脂肪組織の脂肪組織内マクロファージにおける NF- κ B シグナルを介した TNF- α 産生が選択的に高まる事を見出した。恒常的な中枢-交感神経による抑制破綻が肥満の助長に寄与する可能性を示した。

【松本】CITED2 の欠損により 3T3-L1 前駆細胞の増殖・分化が障害され、高脂肪食負荷 CITED2 ヘテロ欠損マウスは前駆脂肪細胞の増殖抑制による肥満抵抗性を示した。CITED2 は前駆脂肪細胞の増殖・分化の制御因子であることが示唆された。

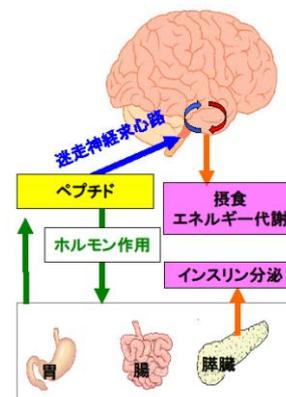
A02「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」

《計画研究》

食欲制御解析グループ

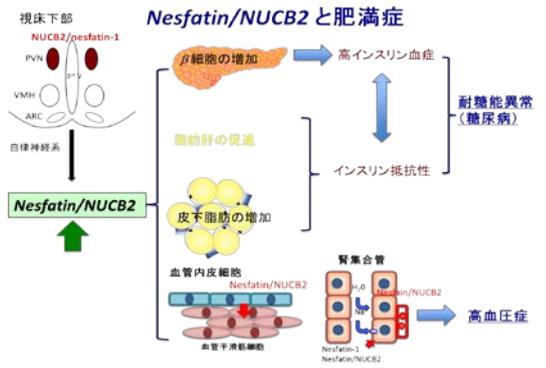
【中里】高脂肪食による腸管での炎症情報が、マウスにおいて迷走神経求心路を介して延髄から視床下部へ伝播され、自律神経遠心路と免疫系の障害をもたらす肥満の成因となることを示した。迷走神経を切断すると高脂肪食で誘導される迷走神経節の炎症が消失することから裏づけた。さらに高脂肪食による迷走神経節と視床下部の炎症が高脂肪食摂取後 1 日で生じることを見出し、肥満発症の予防に食事毎の脂肪摂取量管理の重要性を示した。細胞内 Ca²⁺ 増加を *in vivo* で可視化できる CAG プロモータ下エクオリンノックインマウスを用い、新規ペプチドを同定した。このペプチドは、*in vitro* (単離ラウ氏島と β MIN6 細胞) と *in vivo* (ラットとマウス) で、グルコース応答性インスリン分泌を促進した。塩田らと共同で、本ペプチドとインスリンの β 細胞内での分布を免疫電顕で解析し、同一分泌顆粒に共存することを明らかにした。[図⑦]

図⑦ペプチドによる迷走神経を介した摂食・エネルギー代謝調節及びホルモン作用によるインスリン分泌調節



【清水】脂肪組織におけるネスファチン/ヌクレオビンディン-2 (Nesf/NUCB2) は、中枢性に制御されている。一方、末梢臓器における Nesf/NUCB2 の過剰発現は、血中ネスファチン-1 濃度を変動させることなく、通常食摂取時の摂食行動や体重の増加にも影響を与えなかったが、高脂肪食摂取時において体重増加を促進し、皮下脂肪組織や肝の重量増大、インスリン抵抗性の発現、脂肪肝の形成と線維化を促進させた。また同マウスは飲水量の増加を伴う尿量増加、腎におけるナトリウム再吸収が促進され、脈拍数の変動を伴わない血圧の上昇が惹起された。以上の結果より、Nesf/NUCB2 の過剰状態は、末梢組織において肥満症の病態と類似の病態を発現することが明らかとなり、肥満症発症への関与の可能性が示唆された。〔図⑧〕

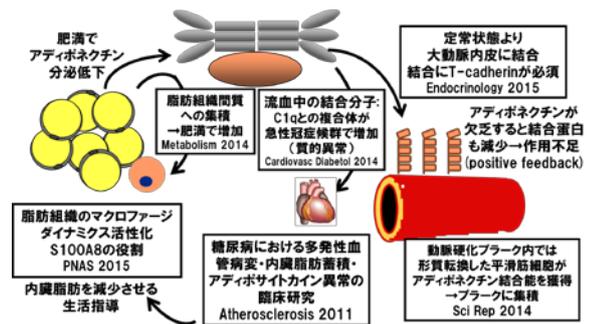
図⑧Nesfatin/NUCB2 と肥満症



脂肪蓄積制御解析グループ

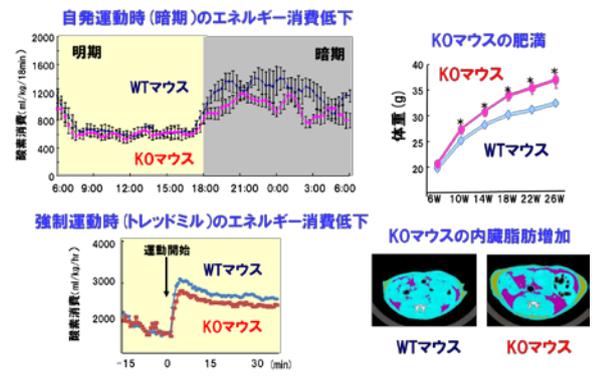
【船橋】脂肪組織では肥満早期よりマクロファージがダイナミックに活動し炎症起点として重要と考えられた。S100A8 が脂肪細胞画分に、S100A9 が間質画分に発現し肥満により増加した。S100A8 阻害によりマクロファージの運動が抑制された。アディポネクチンは血中に高濃度存在するが脂肪組織の間質細胞画分や大動脈に定常状態から結合していた。肥満脂肪組織や動脈硬化プラークでは集積が増加した。大動脈結合には T-cadherin が必須でリガンド欠乏時結合タンパク質は減少した。急性冠症候群では低アディポネクチン血症に加え補体 C1q に結合した複合体が増加し質的異常がおこっていた。以上より既成の内分泌因子と異なるアディポネクチンの性質が示された。2 型糖尿病症例で全身血管エコーや内臓脂肪評価を行いメタボリックシンドローム型糖尿病は多発性動脈硬化病変やアディポサイトカイン異常が多かった。〔図⑨〕

図⑨アディポネクチンの特性



【小川】エネルギー代謝制御に重要な転写コアクチベーター PGC1α の新規アイソフォーム PGCα b/c を同定した。PGC1α b/c 特異的欠損マウスを作製したところ、本マウスは運動による脂肪燃焼の亢進が特異的に抑制されることによりエネルギー消費の低下が生じ、肥満とインスリン抵抗性を呈した。また、野生型マウスでは β2 アドレナリン受容体刺激薬の投与により骨格筋の PGC1ab/c の発現が顕著に亢進し、β2 アドレナリン受容体拮抗薬は運動による PGC1ab/c の発現増加を抑制したことから、運動による PGC1α b/c の発現増加には β2 アドレナリン受容体刺激が重要な機能を担うことが明らかとなった。さらに PGC1α 新規アイソフォーム PGC1α b/c は骨格筋における運動時のエネルギー代謝の制御を通じ、個体の適切な体重やインスリン感受性の維持に重要な機能を果たすと同時に、肥満ではその発現が低下し、肥満におけるエネルギー消費不全の原因となることが明らかとなった。〔図⑩〕

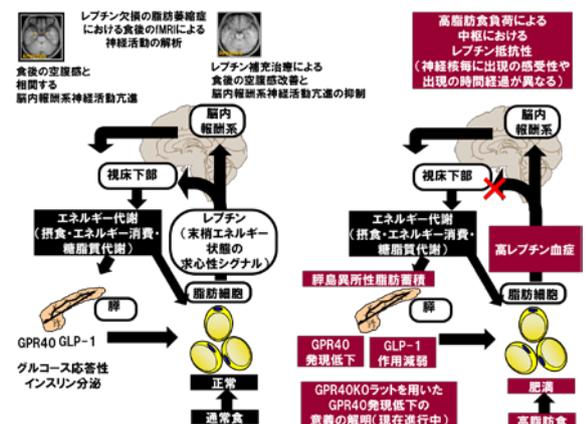
図⑩PGC1α 新規アイソフォーム欠損マウスは運動時のエネルギー消費の低下により肥満する



〔図⑩〕

【細田】マウスでレプチンの膵臓内脂質蓄積減少作用と GLP-1 作用増強を明らかにした。レプチン欠損ラットの膵島で組織中性脂肪濃度増加に伴い、GSIS に関与する GPR40 遺伝子発現低下、カロリー制限で発現改善を明らかにし、GPR40KO ラット作製にも成功した。ヒト脂肪萎縮症の fMRI によりレプチンの脳内報酬系などの神経活動変化による食後満腹感形成への関与、脂肪萎縮症のレプチン治療の過食への効果を初めて明らかにした。1 週間高脂肪食負荷のレプチン過剰発現 Tg マウスにおいて、肥満無しで、外因性レプチンに対する摂食抑制作用減弱、視床下部神経核におけるレプチン誘導性 c-fos 発現と STAT3 リン酸化などの減弱、すなわちレプチン抵抗性がレプチンの主要な作用標的の弓状核で認められるが、海馬や延髄の孤束核で認められず、神経核毎にレプチン抵抗性の出現の感受性や出現の時間経過が異なる事が示された。〔図⑪〕

図⑪レプチン抵抗性とレプチンによる異所性脂肪蓄積改善作用の解明



《公募研究》

食欲制御解析グループ

○平成 23 年度～平成 24 年度

【北村】FoxO1、ATF3、ChREBP、Sirt1 を視床下部特異的に遺伝子改変したマウスを作製し、視床下部の

FoxO1 と ATF3 が AgRP の発現を調節することで食欲を増強させること、肝臓で FoxO1 は ChREBP の O-グリコシル化を介して糖脂質代謝を調節すること、視床下部の Sirt1 はレプチン感受性を制御することで肥満抑制に働くことを解明した。

【高柳】 PrRP-オキシトシン-セロトニン神経回路がコレシストキニンによる満腹信号の伝達を中継し、摂食を抑制する可能性を示した。また、幼若期にオキシトシンを投与すると、成熟後の酸素消費量が低下し、肥満を呈することを示した。

【船戸】野生型及びオレキシン神経欠損マウスを用いて、高脂肪食飼育での摂食行動や体重増加に、運動できる環境がどのような影響を与えるか検討した。オレキシン神経は、運動環境による体重増加抑制に必要であることが明らかになった。

【千田】摂食は、視床下部によって制御される恒常性に基づく摂食と、精神や思考・情緒の制御に関わる前頭葉の神経回路によって制御される嗜好性に基づく摂食に分けられる。摂食障害は、ストレスを背景とした後者の異常による。本研究では、ストレス応答に中心的な役割を果たす視床下部—下垂体—副腎軸の異常を示す動物モデルにおいて、高脂肪食に対する嗜好性が亢進している事を明らかにした。

○平成 25 年度～平成 26 年度

【長井】 Toll-like receptor (TLR) シグナルのアダプター分子 TRIF が、高脂肪食摂餌時の視床下部炎症及びレプチン抵抗性の発症に関与し、脂肪蓄積を制御することを見出した。TRIF 上流の TLR が、視床下部において何らかの内因性リガンドを認識し、炎症反応を誘導することが示唆された。

【花田】野生型マウスへの NMU 脳室内投与により視床下部ドーパミン、セロトニン代謝回転の上昇を認めた。NMU 単独遺伝子欠損マウスへのコカイン投与ではドーパミン産生量はコントロールマウスに比べ増加傾向が認められた。

【西尾】 Hippo 経路コア分子である MOB1 欠損マウスは、高脂肪食投与後に体重増加不良、血糖値低下、インスリン感受性亢進をみ、肥満した野生型マウスではこの経路の活性化をみたことから、Hippo 経路は肥満により活性化され、肥満を増悪する経路であることが示唆された。

脂肪蓄積制御解析グループ

○平成 23 年度～平成 24 年度

【菅波】メラノコルチン 4 型受容体 (MC4R) 欠損マウスに高脂肪食を負荷することにより、肥満やインスリン抵抗性を背景として、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝細胞癌を経時的に発症した。本モデルマウスを用いて、脂肪組織炎症が脂肪組織の中性脂肪蓄積能の低下をもたらし、肝異所性脂肪の蓄積に繋がる可能性を示した。

【増谷】Txnip は糖によりその発現が誘導され、エネルギー代謝制御に重要な役割を果たす分子である。Txnip が脂肪蓄積にとって重要な因子である TGF- β のシグナルを制御することを明らかにした。

【野口】ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞は脂肪細胞機能を有し、皮下移植にて生着・維持した。脂肪萎縮症患者から iPS 細胞を樹立し BSCL2 遺伝子異常を有する iPS 細胞は健常人由来 iPS 細胞と比較し著明な脂肪蓄積の低下を認めた。

【海老原】レプチンは主に中枢神経系および α 交感神経系を介して肝 AMPK を活性化することを明らかにした。また、レプチンの脂肪肝改善作用の少なくとも一部は肝 AMPK の活性化を介したものであることを明らかにした。

【阪上】アポトーシスを誘導する脂肪細胞由来の分泌因子の同定を通して、脂肪細胞アポトーシス制御機構を解明した。さらに、このシグナル経路により新たな生活習慣病への可能性が見出されたことが主な研究成果である。

【土田】脂肪産生の源となる新たな間葉系前駆・幹細胞をまずマウスで突き止めた。ヒト細胞は若干性質が異なるため、条件検討を行い、一端培養してから、セルソーターで脂肪幹細胞を単離する手法を開発した。マイオスタチンなどの TGF- β ファミリーによる筋脂肪相互作用を解析した。組織や血清を用いたプロテオーム解析やアレイ解析のために、含量の多いタンパク質を除去し希少タンパク質を濃縮する手法を確立した。

○平成 25 年度～平成 26 年度

【菅波】メラノコルチン 4 型受容体欠損マウスを用いた独自の NASH モデルにおいて、肝線維化の起点となる病理組織像 (hCLS: hepatic crown-like structure) を同定した。hCLS はヒト NASH においても認められ、単純性脂肪肝から NASH に進展する際の病理組織マーカーとなることを明らかにした。

【阪上】自発運動を抑制する骨格筋由来の分泌因子の同定を通して、末梢性シグナル分子による運動制御機構を見出した。さらに、このシグナル経路により新たな生活習慣病への可能性が見出されたことが主な研究成果である。

【中島】レプチンは心臓・肺・腎臓・膵臓・肝臓・内臓脂肪・皮下脂肪で CD14 発現を上昇させた。Insulin tolerance test では、LPS0.01mg/kg を腹腔内投与してインスリン抵抗性を評価すると、普通食負荷マウスでは変化がなかったが高脂肪食負荷マウスでは惹起された。レプチン-STAT3 経路による LPS への過剰応答が慢性炎症を引き起こしインスリン抵抗性増大に関与している可能性が高い。今後は STAT3 阻害剤が慢性炎症及びそれに伴う病態の治療薬となりうるか検討が望まれる。

【土田】筋内の異所性脂肪沈着はインスリン抵抗性、肥満病態・糖尿病病態に大きく寄与する。脂肪産生の源となる新たな脂肪・間葉系幹細胞をマウス及びヒトで突き止め、他の筋衛星細胞との相互作用や特異的に発現する分子の同定などを積極的に行った。同細胞は筋分化を示さないが、脂肪細胞への分化能は旺盛で他に骨芽細胞、軟骨芽細胞への分化も示した。骨髄に存在する間葉系間質細胞との類似点が見出された。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

(1) 主な論文等一覧について

A01

《計画研究》

平成 22 年度～平成 26 年度 計 141 編

【寒川】計 53 編〔代表的な論文 2 編、その他 51 編〕

1. Mao Y*, Tokudome T, Otani K, Kishimoto I, Nakanishi M, Hosoda H, Miyazato M, Kangawa K. Ghrelin prevents incidence of malignant arrhythmia after acute myocardial infarction through vagal afferent nerves. *Endocrinology*. 154: 1854-1863, 2013 査読有
2. Hino J, Miyazawa T, Miyazato M*, Kangawa K. Bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) is expressed in adipocytes and inhibits adipogenesis as a unique complex. *Int J Obes (Lond)*. 36: 725-734, 2012 査読有

【児島】計 10 編〔代表的な論文 2 編、その他 8 編〕

1. Sano H, Nakamura A, Texada M, Truman J.W, Ishimoto H, Kamikouchi A, Nibu Y, Kume K, Ida T, Kojima M*. Nutrient-sensitive hormone CCHamide-2 controls growth through insulin/IGF production in the brain of *Drosophila melanogaster*. *PLoS Genetics*. in press. 査読有
2. Ida T*, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Kume K, Ozaki M, Hiraguchi T, Maeda T, Shiotani H, Terajima S, Sano H, Mori K, Yoshida M, Miyazato M, Kato J, Murakami N, Kangawa K, Kojima M. Identification of the novel bioactive peptides dRYamide-1 and dRYamide-2, ligands for a neuropeptide Y-like receptor in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun*. 410: 872-877, 2011 査読有

【塩田】計 31 編〔代表的な論文 2 編、その他 29 編〕

1. Takenoya F, Wang 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*. Feb 19. [Epub ahead of print], 2015 査読有
2. 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 査読有

【箕越】計 20 編〔代表的な論文 1 編、その他 19 編〕

1. Toda C, Shiuchi T, Kageyama H, Okamoto S, Coutinho EA, Sato T, Okamatsu-Ogura Y, Yokota S, Takagi K, Tang L, Saito K, Shioda S, Minokoshi Y*. Extracellular signal-regulated kinase in the ventromedial hypothalamus mediates leptin-induced glucose uptake in red-type skeletal muscle. *Diabetes*. 62: 2295-2307, 2013 査読有

【片桐】計 20 編〔代表的な論文 1 編、その他 19 編〕

1. Tanaka M, Imai J*, Satoh M, Hashimoto T, Izumi T, Sawada S, Uno K, Hasegawa Y, Kaneko K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai Y, Katagiri H. Glycemic control in diabetic patients with impaired endogenous insulin secretory capacity is vulnerable after a natural disaster: study of Great East Japan Earthquake. *Diabetes Care*. 37: e212-213, 2014 査読有

【脇】計 7 編〔代表的な論文 1 編、その他 6 編〕

1. 脇 裕典, 山内敏正, 門脇 孝: エピゲノムと肥満症. 医学のあゆみ (第 5 土曜特集 肥満の医学:臨床と研究の最先端), 250 : 797-801, 2014 査読無

《公募研究》

平成 23 年度～平成 24 年度 計 92 編

1. Nakagawa Y*, Satoh A*, Yabe S*, Furusawa M, Tokushige N, Tezuka H, Mikami M, Iwata W, Shingyouchi A, Matsuzaka T, Kiwata S, Fujimoto Y, Shimizu H, Danno H, Yamamoto T, Ishii K, Karasawa T, Takeuchi Y, Iwasaki H, Shimno H and et al. Hepatic CREB3L3 controls whole-body energy homeostasis and improves obesity and diabetes. *Endocrinology*. 155: 4706-4719, 2014 査読有
2. Yoshizawa T, Karim MF, Sato Y, Senokuchi T, Miyata K, Fukuda T, Go C, Tasaki M, Uchimura K, Kadomatsu T, Tian Z, Smolka C, Sawa T, Takeya M, Tomizawa K, Ando Y, Araki E, Akaike T, Braun T, Oike Y, Bober E, Yamagata K*. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Metab*. 19: 712-721, 2014 査読有
3. Tanegashima K, Suzuki K, Nakayama Y, Tsuji K, Shigenaga, A, Otaka A, Hara T*. CXCL14 is a natural inhibitor of the CXCL12-CXCR4 signaling axis. *FEBS Lett*. 587: 1731-1735, 2013 査読有
4. Saito Y*, Hamamoto A, Kobayashi Y. Regulated control of melanin-concentrating hormone receptor 1 through glycosylation and phosphorylation. *Frontiers in Endocrinology*. 4: article 154 , 2013 査読有

5. Toda C, Shiuchi T, Kageyama H, Okamoto S, Coutinho EA, Sato T, Okamatsu-Ogura Y, Yokota S, Takagi K, Tang L, Saito K, Shioda S, Minokoshi Y*. Extracellular Signal-Regulated Kinase in the Ventromedial Hypothalamus Mediates Leptin-Induced Glucose Uptake in Red-Type Skeletal Muscle. *Diabetes*. 62: 2295-2307, 2013 査読有
6. Akieda-Asai S, Sugiyama M, Miyazawa T, Koda S, Okano I, Senba K, Poleni PE, Hizukuri Y, Okamoto A, Yamahara K, Mutoh E, Aoyama F, Sawaguchi A, Furuya M, Miyazato M, Kangawa K, Date Y*. Involvement of guanylin and GC-C in rat mesenteric macrophages in resistance to high-fat diet. *Journal of Lipid Research*. 54: 85-96, 2013 査読有
7. Bellet MM, Nakahata Y, Boudjelal M, Watts E, Mossakowska DE, Edwards KA, Cervantes M, Astarita G, Loh C, Ellis JL, Vlasuk GP, Sassone-Corsi P*. Pharmacological modulation of circadian rhythms by synthetic activators of the deacetylase SIRT1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110: 3333-3338, 2013 査読有
8. Tokutake Y, Iio W, Onizawa N, Ogata Y, Kohari D, Toyoda A, Chohnan S*. Effect of diet composition on coenzyme A and its thioester pools in various rat tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 423: 781-784, 2012 査読有
9. Inoue J, Yamasaki K, Ikeuchi E, Satoh S, Fujiwara Y, Nishimaki-Mogami T, Shimizu M, and Sato R*. Identification of MIG12 as a mediator for stimulation of lipogenesis by LXR activation. *Mol Endocrinol* 25: 995-1005, 2012 査読有
10. Ehara T, Kamei Y, Takahashi M, Yuan X, Kanai S, Tamura E, Tanaka M, Yamazaki T, Miura S, Ezaki O, Suganami T, Okano M, Ogawa Y*. Role of DNA methylation in the regulation of lipogenic gene expression in the neonatal mouse liver. *Diabetes*. 61: 2442-2450, 2012 査読有
11. Kimura K, Yamada T, Matusmoto M, Kido Y, Hosooka T, Asahara S, Matsuda T, Ota T, Watanabe H, Sai Y, Miyamoto K, Kaneko S, Kasuga M, Inoue H*. Endoplasmic Reticulum Stress Inhibits STAT3-dependent Suppression of Hepatic Gluconeogenesis via Dephosphorylation and Deacetylation. *Diabetes*. 61: 61-73, 2012 査読有
12. Iwakura H*, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro. *Endocrinology*. 152: 2619-2625, 2012 査読有
13. Nakatsuka A, Wada J*, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, Kanzaki M, Inoue K, Terami T, Katayama A, Hida K, Eguchi J, Horiguchi CS, Ogawa D, Matsuki Y, Hiramatsu R, Yagita H, Kakuta S, Iwakura Y, Makino H. Vaspin is an adipokine ameliorating ER stress in obesity as a ligand for cell-surface GRP78/MTJ-1 complex. *Diabetes*. 61: 2823-2832, 2012 査読有
14. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Ito T, Yoshida Y, Kobayashi Y, Katagiri H, Minamino T*, Komuro I. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 32: 1902-1909, 2012 査読有
15. Nishikimi T*, Nakao K, Kangawa K. Adrenomedullin in heart failure: molecular mechanism and therapeutic implication. *Current Hypertension Review*. 7: 273-283, 2011 査読有
16. Maejima Y, Iwasaki Y, Yamahara Y, Kodaira M, Sedbazar U, Yada T*. Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass. *Aging*. 3: 1169-1177, 2011 査読有
17. Ukena K, Vaudry H, Leprince J, Tsutsui K*. Molecular evolution and functional characterization of the orexigenic peptide 26RFa and its receptor in vertebrates. *Cell Tissue Res*. 343: 475-481, 2011 査読有

平成 25 年度～平成 26 年度 計 113 編

1. Mieda M*, Ono D, Hasegawa E, Okamoto H, Honma K, Honma S, Sakurai T. Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. *Neuron*. 85 : 1103-1116, 2015 査読有
2. Imai N, Suzuki M, Hayashi K, Ishigami M, Hirooka Y, Abe T, Shioi G, Goto H, Fujimoto T*. Hepatocyte-specific depletion of UBXD8 induces periportal steatosis in mice fed a high-fat diet. *PLoS ONE*. 10: e0127114, 2015 査読有
3. Inagaki T*, Iwasaki S, Matsumura Y, Kawamura T, Tanaka T, Abe Y, Yamasaki A, Tsurutani Y, Yoshida A, Chikaoka Y, Nakamura K, Magoori K, Nakaki R, Osborne TF, Fukami K, Aburatani H, Kodama T, Sakai J*. The FBXL10/KDM2B scaffolding protein associates with novel polycomb repressive complex-1 to regulate adipogenesis. *J Biol Chem*. 290: 4163-4177, 2015 査読有
4. Ida T*, Iwamoto E, Sato T, Kojima M. Identification and application of Drosophila novel bioactive peptides dRYamides. *American Journal of Life Sciences*. 3; 3-7, 2015 査読有
5. Ehara T, Kamei Y*, Yuan X, Takahashi M, Kanai S, Tamura E, Tsujimoto K, Tamiya T, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Hatada I, Suganami T, Hashimoto K, and Ogawa Y*. Ligand-activated PPAR α -dependent DNA demethylation regulates the fatty acid β -oxidation genes in the postnatal liver. *Diabetes*. 64: 775-784, 2015 査読有
6. Kohno D*, Lee S, Harper MJ, Kim KW, Sone H, Sasaki T, Kitamura T, Fan G, Elmquist JK. Dnmt3a in Sim1 neurons is necessary for normal energy homeostasis. *J Neurosci*. 34: 15288-15296, 2015 査読有

7. Cook JR*, Matsumoto M, Banks AS, Kitamura T, Tsuchiya K, Accili D. A Mutant Allele Encoding DNA-Binding-Deficient Foxo1 Differentially Regulates Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. *Diabetes*. in press, 2015 査読有
8. Nakagawa Y*, Satoh A*, Yabe S*, Furusawa M, Tokushige N, Tezuka H, Mikami M, Iwata W, Shingyouchi A, Matsuzaka T, Kiwata S, Fujimoto Y, Shimizu H, Danno H, Yamamoto T, Ishii K, Karasawa T, Takeuchi Y, Iwasaki H, Shimada M, Kawakami Y, Urayama O, Sone H, Takekoshi K, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yahagi N, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Hepatic CREB3L3 Controls Whole-Body Energy Homeostasis and Improves Obesity and Diabetes. *Endocrinology*. 155: 4706-4719, 2014 査読有
9. Ukena K*, Iwakoshi-Ukena E, Taniuchi S, Bessho Y, Maejima S, Masuda K, Shikano K, Kondo K, Furumitsu M, Tachibana T. Identification of a cDNA encoding a novel small secretory protein, neurosecretory protein GL, in the chicken hypothalamic infundibulum. *Biochem Biophys Res Commun*. 446: 298-303, 2014 査読有
10. Yogosawa S, and Izumi T*. Roles of activin receptor-like kinase 7 signaling and its target, peroxisome proliferator-activated receptor γ , in lean and obese adipocytes. *Adipocyte*. 2, 246-250, 2013 査読有
11. Takahashi Y, Shinoda A, Furuya N, Harada E, Arimura N, Ichi I, Fujiwara Y, Inoue J, and Sato R*. Perilipin-mediated lipid droplet formation in adipocytes promotes sterol regulatory element-binding protein-1 processing and triacylglyceride accumulation. *PLoS ONE*. 8: e64605, 2013 査読有
12. Kimura K, Nakamura Y, Inaba Y, Matsumoto M, Kido Y, Asahara S, Matsuda T, Watanabe H, Maeda A, Inagaki F, Mukai C, Takeda K, Akira S, Ota T, Nakabayashi H, Kaneko S, Kasuga M, Inoue H*. Histidine augments the suppression of hepatic glucose production by central insulin action. *Diabetes*. 62: 2266-2277, 2013 査読有
13. Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, Nojima A, Uemura A, Kobayashi Y, Minamino T*. Semaphorin-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab*. 18: 491-504, 2013 査読有
14. Fujikura J*, Hosoda K, Nakao K. Cell transplantation therapy for diabetes mellitus: endocrine pancreas and adipocyte. *Endocr J*. 60: 697-708, 2013 査読有
15. Nishikimi T*, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kangawa K, Nakao K. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application. *Curr Protein Pept Sci*. 14: 256-267, 2013 査読有
16. Bando M, Iwakura H*, Ariyasu H, Koyama H, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Overexpression of intraislet ghrelin enhances β -cell proliferation after streptozotocin-induced β -cell injury in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 305: E140-148, 2013 査読有
17. Takase K, Oda S, Kuroda M, Funato H*. Monoaminergic and neuropeptidergic neurons have distinct expression profiles of histone deacetylases. *PLoS ONE*. 8: e58473, 2013 査読有
18. Inoue K, Wada J*, Eguchi J, Nakatsuka A, Teshigawara S, Murakami K, Ogawa D, Terami T, Katayama A, Tone A, Iseda I, Hida K, Yamada M, Ogawa T, Makino H. Urinary fetuin-A is a novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes identified by lectin microarray. *PLoS ONE*. 8: e77118, 2013 査読有
19. Akieda-Asai S, Koda S, Sugiyama M, Furuya M, Miyazato M, Date Y. Metabolic features of rats resistant to a high-fat diet. *Obesity Research & Clinical Practice*. 7: e243-250, 2013 査読有

A02

《計画研究》

平成 22 年度～平成 26 年度 計 107 編

【船橋】計 35 編〔代表的な論文 2 編、その他 33 編〕

1. Matsuda K, Fujishima Y, Maeda N*, Mori T, Hirata A, Sekimoto R, Tsushima Y, Masuda S, Yamaoka M, Inoue K, Nishizawa H, Kita S, Ranscht B, Funahashi T, Shimomura I. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology*. 156: 934-946, 2015 査読有
2. Hirata A, Kishida K*, Hiuge-Shimizu A, Nakatsuji H, Funahashi T, Shimomura I. Qualitative score of systemic arteriosclerosis by vascular ultra-sonography as a predictor of coronary artery disease in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 219: 623-629, 2011 査読有

【中里】計 35 編〔代表的な論文 2 編、その他 33 編〕

1. Ueno H, Mizuta M, Shiiya T, Tshuchimochi W, Noma K, Nakashima N, Fujihara M, Nakazato M*. Exploratory trial of intranasal administration of glucagon-like peptide-1 in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 37: 2024-2027, 2014 査読有
2. Toshinai K, Yamaguchi H, Kageyama H, Matsuo T, Koshinaka K, Sasaki K, Shioda S, Minamino N, Nakazato M*. Neuroendocrine regulatory peptide-2 regulates feeding behavior via the orexin system in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 299: E394-401, 2010 査読有

【清水】計 10 編〔代表的な論文 2 編、その他 10 編〕

1. Shimizu H* and Osaki A. Possible involvement of anorexigenic protein, nesfatin/nucleobindin-2 (NUCB2) in blood pressure regulation by regulating water reabsorption in renal collecting duct. *J Cytology and Histology*. 5: 290, 2014 査読有
2. Shimizu H*, Tsuchiya T, Ohtani K, Shimomura K, Oh-I S, Ariyama Y, Okada S, Kishi M, Mori M. Glucagon

plays an important role in the modification of insulin secretion by leptin. *Islets*. 3: 150-154, 2011 査読有

【小川】計6編〔代表的な論文2編、その他4編〕

1. Kubota H, Noguchi R, Toyoshima Y, Ozaki Y, Uda S, Watanabe K, Ogawa W, Kuroda S. Temporal coding of insulin action through multiplexing of the AKT pathway. *Mol Cell*. 46, 820-832, 2012 査読有
2. Li S, Ogawa W, Emi A, Hayashi K, Senga Y, Nomura K, Hara K, Yu D, Kasuga M. Role of S6K1 in regulation of SREBP1c expression in the liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 412, 197-202, 2011 査読有

【細田】計21編〔代表的な論文2編、その他19編〕

1. Aotani D, Ebihara K*, Sawamoto N, Kusakabe T, Aizawa-Abe M, Kataoka S, Sakai T, Iogawa H, Ebihara C, Fujikura J, Hosoda K, Fukuyama H, Nakao K. Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin-replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: 3663-3671, 2012 査読有
2. Naito M, Fujikura J*, Ebihara K, Miyanaga F, Yokoi H, Kusakabe T, Yamamoto Y, Son C, Mukoyama M, Hosoda K, Nakao K. Therapeutic impact of leptin on diabetes, diabetic complications, and longevity in insulin-deficient diabetic mice. *Diabetes*. 60: 2265-2273, 2011 査読有

《公募研究》

平成23年度～平成24年度 計44編

1. Sasaki T*, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti V-Y, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee Y-S, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M and Kitamura T*. Hypothalamic Sirt1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. *Diabetologia*. 57: 819-831, 2014. 査読有
2. Noguchi M, Hosoda K*, Nakane M, Mori E, Nakao K, Taura D, Yamamoto Y, Kusakabe T, Sone M, Sakurai H, Fujikura J, Ebihara K, Nakao K*. In vitro characterization and engraftment of adipocytes derived from human induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells. *Stem Cells Dev*. 22: 2895-2905, 2013 査読有
3. Yamashita M, Takayanagi Y, Yoshida M, Nishimori K, Kusama M, Onaka T*. Involvement of prolactin-releasing peptide in the activation of oxytocin neurones in response to food intake. *Journal of Neuroendocrinology*. 25: 455-465, 2013 査読有
4. Masaki S, Masutani H, Yoshihara E, Yodoi J*. Deficiency of thioredoxin binding protein-2 (TBP-2) enhances TGF- β signaling and promotes epithelial to mesenchymal transition. *PLoS ONE*. 7: e39900, 2012 査読有
5. Miyamoto L, Ebihara K*, Kusakabe T, Aotani D, Yamamoto-Kataoka S, Sakai T, Aizawa-Abe M, Yamamoto Y, Fujikura J, Hayashi T, Hosoda K, Nakao K. Leptin activates hepatic 5' AMP-Activated Protein Kinase through sympathetic nervous system and $\alpha 1$ adrenergic receptor: A potential mechanism for improvement of fatty liver in lipodystrophy by leptin. *J Biol Chem*. 287: 40441-40447, 2012 査読有
6. Itoh M, Suganami T*, Nakagawa N, Tanaka M, Yamamoto Y, Kamei Y, Terai S, Sakaida I, Ogawa Y*. Melanocortin-4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol*. 179: 2454-2463, 2011 査読有
7. Nagare T, Sakaue H, Matsumoto M, Cao Y, Inagaki K, Sakai M, Takashima Y, Nakamura K, Mori T, Okada Y, Matsuki Y, Watanabe E, Ikeda K, Taguchi R, Kamimura N, Ohta S, Hiramatsu R, Kasuga M*. Overexpression of KLF15 transcription factor in adipocytes of mice results in down-regulation of SCD1 protein expression in adipocytes and consequent enhancement of glucose-induced insulin secretion. *J Biol Chem*. 286: 37458-37469, 2011 査読有
8. Funato H*, Oda S, Yokofujita J, Igarashi H, Kuroda M. Fasting and high-fat diet alter histone deacetylase expression in the medial hypothalamus. *PLoS ONE*. 6: e18950: 1-8, 2011 査読有
9. Uezumi A*, Ito T*, Morikawa D, Shimizu N, Yoneda T, Segawa M, Yamaguchi M, Ogawa R, Matev MM, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda SI, Tsujikawa K, Tsuchida K, Yamamoto H, Fukada S. Fibrosis and adipogenesis originate from a common mesenchymal progenitor in skeletal muscle. *J Cell Scienc*. 124: 3654-3664, 2011 査読有
10. Chida D*, Miyoshi K, Sato T, Yoda T, Kikusui T, Iwakura Y. The role of glucocorticoids in pregnancy, parturition, lactation, and nurturing in melanocortin receptor 2-deficient mice. *Endocrinology*. 152: 1652-1660, 2011 査読有

平成25年度～平成26年度 計39編

1. Miyatake Y, Shiuchi T, Ueta T, Yasuko Taniguchi Y, Futami A, Sato F, Kitamura T, Rie Tsutsumi R, Nagakatsu Harada N, Nakaya Y, Sakaue H. Intracerebroventricular injection of adiponectin regulates locomotor activity in rats. *J Med Invest*. in press. 査読有
2. Tanaka M, Ikeda K, Suganami T*, Komiya C, Ochi K, Shirakawa I, Hamaguchi M, Nishimura S, Manabe I, Matsuda T, Kimura K, Inoue H, Inagaki Y, Aoe S, Yamasaki S, Ogawa Y*. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Nat Commun*. 5: 4982, 2014 査読有
3. Honda H*, Nagai Y, Matsunaga T, Okamoto N, Watanabe Y, Tsuneyama K, Hayashi H, Fujii I, Ikutani M, Hirai Y, Muraguchi A, Takatsu K. Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation. *J Leuko Biol*. 96: 1087-1100, 2014 査読有
4. 後藤裕樹、西尾美希、杉町圭史、三森功士、鈴木 聡 : Hippo 経路と腫瘍—Hippo 経路変異によるがんモ

- デルマウサー, 医学のあゆみ. 251: 428-435, 2014 査読有
5. Hitachi K, Nakatani M, Tsuchida K*. Myostatin signaling regulates Akt activity via the regulation of miR-486 expression. *Int J Biochem Cell Bio.* 47: 93-103, 2014 査読有
 6. Hanada T*, Weitzer S, Mair B, Bernreuther C, Wainger B, Ichida J, Hanada R, Orthofer M, Cronin SJ, Komnenovic V, Minis A, Sato F, Mimata H, Yoshimura A, Tamir I, Rainer J, Kofler R, Yaron A, Eggan KC, Woolf CJ, Glatzel M, Herbst R, Martinez J, Penninger JM. The RNA kinase CLP1 links tRNA metabolism to progressive motor neuron loss. *Nature.* 495: 474-480, 2013 査読有
 7. Ogawa Y, Imajo K, Yoneda M, Kessoku T, Tomeno W, Shinohara Y, Kato S, Mawatari H, Nozaki Y, Fujita K, Kirikoshi H, Maeda S, Saito S, Wada K, Nakajima A*. Soluble CD14 levels reflect liver inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS ONE.* 8: e65211, 2013 査読有

(2) 書籍 [全体 計 151 件]

A01

《計画研究》 計 2 件

1. Handbook of Biologically Active Peptides, Second Edition(ACADEMIC PRESS),2013.
Chapter 115.Neuropeptide B/W, (863-868) : Takenoya F, Kageyama H, Kang K, Shioda S.
Chapter 119.PACAP,(889-897) : Vaudry D, Nakamachi T, Basille M, Wurtz O, Fournier A, Vaudry H, Shioda S.
Chapter 136.Neuropeptide B/W, (1025-1031): Takenoya F, Kageyama H, Kang K, Shioda S.
2. Methods in Enzymology 514 巻, 「Ghrelin」編集責任者 (児島将康&寒川賢治), Academic Press, 2012

《公募研究》

平成 23 年度～平成 24 年度 発表論文数 : 計 40 件

平成 25 年度～平成 26 年度 発表論文数 : 計 8 件

A02

《計画研究》 計 14 件

1. 山下英一郎、上野浩晶、中里雅光: 中外医学社・Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2013、2013、229 [寺内康夫、伊藤 裕、石橋 俊編 : 摂食調節ホルモンの臨床、205-210]
2. 上野浩晶、中里雅光: 羊土社・糖尿病の分子標的と治療薬事典、2013、243 [春日雅人監修 : 抗肥満症薬②—中枢性食欲抑制薬、292-295]

《公募研究》

平成 23 年度～平成 24 年度 発表論文数 : 計 72 件

平成 25 年度～平成 26 年度 発表論文数 : 計 15 件

(3)ホームページについて

当領域では、ホームページを通じて本領域研究の研究成果・受賞歴や班会議の様子等を随時報告し、情報公開していることにより、誰でも当領域の情報を閲覧できるようになっている。

また、班会議等の詳細についてもホームページにアップロードすることにより、領域全体での情報網としての役割も果たしている。[<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/jpn/appetite-fat/index.html>]

(4)公開発表について

国内外の会議等での招待講演は☆印を、国際学会での発表の状況を*印で明示

A01

《計画研究》計 121 発表

1. ☆寒川賢治. 未知のペプチドへの挑戦 : 発見から臨床応用へ (日本心臓血管麻酔学会第 19 回学術大会, 特別講演, 2014 年 9 月, 大阪, 日本) 他、12 発表
2. *Shano H, Nakamura A, Texada M, Truman J, Ishimoto H, Kamikouchi A, Kume K, Ida T, and Kojima M. CCHamide-2 controls the synthesis and secretion of Insulin-like peptides in *Drosophila melanogaster*. International Symposium for the Study of Obesity, October 26, 2014. Miyazaki, Japan. 他、19 発表
3. *Takenoya F, Kageyama H, Hirako S, Ota E, Wada N, Yamamoto N, Ryushi T, Shioda S. Interactive effect galanin-like peptide(GALP) and spontaneous exercise on energy metabolism. 19th Annual Congress of the ECSS, 2014.7.2- 5. Amsterdam, Netherland. 他、22 発表
4. ☆箕越靖彦. 視床下部 AMPK によるエネルギー感受機構と食物選択行動 (第 88 回日本内分泌学会学術総会,招待講演, 2015 年 4 月, 東京, 日本) 他、36 発表
5. *Katagiri H. Neuronal Information Highways for Systemic Regulation of Glucose and Energy Metabolism, International Symposium on Development of Medical Technologies for Treating Intractable Cancers and

Cardiovascular Diseases, Mar 1-2, 2013. Tokyo, Japan. 他、16 発表

6. 脇 裕典, 平池勇雄, 于 静, 中村正裕, 青山倫久, 孫 威, 鈴木 颯, 若林賢一, 井上 剛, 武 和巳, 富岡 恵, 三宅加奈, 廣田雄輔, 岩部真人, 岩部美紀, 杉山拓也, 和田洋一郎, 植木浩二郎, 堤 修一, 油谷浩幸, 山内敏正, 門脇 孝: 白色・褐色脂肪細胞におけるクロマチン構造変化とエピゲノム制御の役割, 第 35 回日本肥満学会、2014 年 10 月、宮崎、日本. 他、10 発表

《公募研究》

平成 23 年度～平成 24 年度 公開發表数: 計 153 発表

平成 25 年度～平成 26 年度 公開發表数: 計 156 発表

A02

《計画研究》計 40 発表

1. * Funahashi T: Impact of Metabolic Syndrome in Asia, APSAVD-JAS Joint Symposium in 46th Annual Meeting of Japan Atherosclerosis Society, 2014.7.11, Tokyo, Japan. 他、6 発表
2. ☆ 中里雅光: エネルギー代謝調節におけるペプチドの役割と臨床応用 (第 18 回日本病態栄養学会年次学術集会, 教育講演, 2015 年 1 月, 京都, 日本) 他、65 発表
3. * Shimizu H, Osaki A. Possible involvement of anorexigenic protein, nesfatin/nucleobindin-2 (NUCB2) in blood pressure regulation by regulating water reabsorption in renal collecting duct. 74th Scientific Sessions of American Diabetes Association, June, 2014, San Francisco, 米国. 他、5 発表
4. * Ogawa W. Role of novel isoform of PGC-1 α in the regulation of energy metabolism, 2012 APDO symposium, 2012 年 4 月 20-21 日, Seoul, Korea、7 発表
5. * Aotani D, Ebihara K, Kusakabe T, Aizawa-Abe M, Kataoka SY, Sakai T, Ebihara C, Hosoda K, Nakao K. The Role of Neuromedin U in Glucose Homeostasis. OBESITY 2013 31th Annual Scientific Meeting of The Obesity Society. November 15, 2013, Atlanta, Georgia, USA

《公募研究》

平成 23 年度～平成 24 年度 公開發表数: 計 65 発表

平成 25 年度～平成 26 年度 公開發表数: 計 50 発表

(5)主催シンポジウム等について

1. International Symposium for the Study of Obesity, “Molecular Basis and Disorders of Control of Appetite and Fat Accumulation”, October 26, 2014. Miyazaki, Japan. 参加者数 160 名
(<http://www2.convention.co.jp/jasso35/isso/>)
2. International Symposium for the Study of Obesity, “ Translational Science and Epidemiology on Adipomedicine; From Lipodystrophy to Obesity ”, October 13-14, 2012. Kyoto, Japan. 参加者数 80 名
(<http://www.c-linkage.co.jp/obesity2012/>)
3. Satellite Symposium of the 20th Annual Meeting of The Israel Society for Neuroscience~Basic and Clinical Research of GPCRs~. December, 2011, Eilat, Israel. 参加者数 80 名
4. Satellite Symposium of ICO2010 ~Regulation of Feeding and Energy Metabolism by the Brain~. July, 2010, Stockholm, Sweden. 参加者数 120 名

(6)一般向けのアウトリーチ活動

1. 前橋商工会議所主催「まちなかキャンパス」
 - ① 2014 年 12 月 4 日「糖尿病、肥満症、メタボなど、生活習慣病の話」参加者数 30 名
 - ② 2013 年 9 月 20 日「糖尿病、肥満症、メタボに対する対処法」参加者数 30 名
2. 前橋女子高校生徒への最先端生命科学セミナー
 - ① 2014 年 3 月 8 日 研究施設、実験手技の見学や科学者になるための進路紹介 参加者数 40 名

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【研究組織】

本領域は、領域代表者のもと A01「食欲と脂肪蓄積の制御における分子基盤の解明と新規関連因子の探索」及び A02「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」から構成し、さらに各々を2つのグループに分けることにより、研究計画を効率的に進めた。食欲と脂肪蓄積の制御に関して、A01が新規因子の探索と生理的な分子基盤の解明を行い、A02がその破綻の分子基盤の解明を推進した。すなわち A01と A02の二つの研究項目は正常像の解明と破綻像の解明をそれぞれ担当していて、表裏一体の関係にあり、互いに緊密な連絡の下に研究が行われた。

研究区分・グループ	計画公募の別	研究課題名	代表者氏名	
A01 「食欲と脂肪蓄積の制御における分子基盤の解明と新規関連因子の探索」 新規関連因子の探索を行うグループ	計画研究 平成22年度 ～平成26年度	新たな食欲・エネルギー代謝制御関連因子の探索法の開発と機能解析	寒川 賢治	
		多彩な生物種における脂肪蓄積と食欲制御に関与する新規生理活性ペプチドの探索	児島 将康	
	公募研究 平成23年度 ～平成24年度	肥満における新規摂食調節関連遺伝子の機能解明	浮穴 和義	
		摂食に関与するオーファン受容体/オーファンペプチドの新規システム探索	斎藤祐見子	
		脂肪蓄積を制御する膜蛋白同定とその可溶性分泌型のアディポサイトカインとしての意義	和田 淳	
		肥満制御に機能する腸間膜生理活性ペプチドの役割	伊達 紫	
	公募研究 平成25年度 ～平成26年度	脂肪蓄積・分解を制御する新規鍵分子の同定	泉 哲郎	
		脂肪蓄積を制御する新規エピゲノム制御機構の解明	稲垣 毅	
		視床下部で発見した新規遺伝子は脂肪蓄積の負のメディエーターか？	浮穴 和義	
		食欲・脂肪代謝調節に関係する新規生理活性ペプチドの探索	井田 隆徳	
	A01 「食欲と脂肪蓄積の制御における分子基盤の解明と新規関連因子の探索」 摂食・エネルギー代謝調節に関わる因子の機能解析を行うグループ	計画研究 平成22年度 ～平成26年度	摂食・エネルギー代謝調節に関わる摂食調節ペプチドの機能形態学的解析	塩田 清二
			脳におけるエネルギー感受機構と食餌嗜好性調節機構の解明	箕越 靖彦
臓器間神経ネットワークによる糖・エネルギー代謝調節の分子機構			片桐 秀樹	
新規糖尿病感受性遺伝子による脂肪蓄積制御の機構の解明とエピゲノムの意義			脇 裕典 (山内 敏正)	
公募研究 平成23年度 ～平成24年度		肥満が組織内コエンザイムAプールに及ぼす影響	長南 茂	
		肝臓と食欲をつなぐ肝臓特異的発現転写因子CREBHと分泌ホルモンFGF21	中川 嘉	
		中枢・末梢組織の脳由来神経栄養因子による摂食脂肪蓄積制御機構の解明	南野 徹	
		新規ジンクフィンガー型転写抑制因子による脂肪細胞分化・脂肪蓄積の制御機構の解析	井上 順	
		肝臓の脂肪蓄積のエピジェネティクス制御の解析	亀井 康富	
		肥満での肝脂肪蓄積調節異常における自律神経の役割	井上 啓	
		グレリン細胞内遺伝子発現プロファイルの解析	岩倉 浩	
		アドレノメデュリンの脂肪組織における病態生理学的意義の解明	錦見 俊雄	
		概日NAD+代謝制御の破綻による肥満発症メカニズムの解明	中畑 泰和	
		生体リズムが中枢性代謝調節に与える影響と異所性脂肪蓄積の関連	志内 哲也	
		核小体因子SIRT7による脂質蓄積制御機構の解明	山縣 和也	
		末梢オキシトシンによる摂食・代謝調節神経経路の解明と肥満治療応用基盤の確立	前島 裕子	
		新規消化管ホルモンIBCAPによる食欲・肥満および病態生理学的意義の検討	豊島 秀男	
		新奇ストレス環境における摂食抑制とケモカインシグナル	種子島幸祐	
		公募研究 平成25年度 ～平成26年度	脂肪酸伸長酵素Elovl6欠損マウスにおけるショ糖嗜好性亢進機序の解明	島野 仁
			転写抑制因子Bcl11bによる脂肪細胞分化・脂肪蓄積の制御機構の解析	井上 順

		脳由来神経栄養因子による摂食脂肪蓄積制御機構の解明	南野 徹
		食餌同調性概日ペースメーカーによる食欲・行動・末梢臓器機能の調節	三枝 理博
		中枢神経による肝脂肪蓄積調節と肥満による障害メカニズムの解明	井上 啓
		脂肪蓄積制御におけるUBXD8機能の解明	藤本 豊士
		ノックイン細胞を用いたヒト脂肪細胞分化系の構築	藤倉 純二
		脂肪細胞特異的KOマウスを用いたアドレノメデュリンの病態生理的意義の解明	錦見 俊雄
		グレリン細胞性状・機能の解析	岩倉 浩
		脂肪蓄積を制御する膜タンパク質と可溶性分泌型のアディポサイトカインとしての意義	和田 淳
		脂肪滴蓄積制御におけるグアニリン/GC-C発現マクロファージの役割	伊達 紫
		肝臓の脂肪蓄積のエピジェネティクス制御の解析	亀井 康富
		視床下部弓状核ニューロンのDNAメチル化を介した摂食・代謝調節と肥満	河野 大輔
		オレキシン神経回路のヒストン脱アセチル化酵素を介した摂食行動制御の解明	船戸 弘正
		モデルマウスを用いた新規摂食・脂肪蓄積調節遺伝子の機能解明	高田 豊行
		TNF- α 産生から見た白色脂肪組織炎症反応における中枢性制御機構とその異常	岡本 士毅
		転写制御因子CITED2による脂肪細胞分化・脂肪蓄積の制御機構の解析	松本 道宏
A02	計画研究 平成22年度 ～平成26年度	肥満におけるエネルギー代謝調節ペプチドの病態生理的意義の解析	中里 雅光
「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」 食欲制御解析グループ	公募研究 平成23年度 ～平成24年度	肥満における食欲制御破綻機構の解明	清水 弘行
		細胞内エネルギーセンサー分子による食欲、エネルギー代謝調節機構の解明	北村 忠弘
	公募研究 平成25年度 ～平成26年度	幼若期ストレスによる食欲制御メカニズムの破綻	高柳 友紀
		オレキシン神経による摂食行動および体重制御の統合的研究 摂食障害とストレス	船戸 弘正 千田 大
A02	計画研究 平成22年度 ～平成26年度	自然免疫シグナル分子による摂食反応・肥満制御機構の解明	長井 良憲
		ニューロメジンU関連ペプチドの脳内報酬系に関わる食欲制御機構の解明	花田 礼子
		Hippo経路による代謝、肥満、食欲制御	西尾 美希
「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」 脂肪蓄積制御解析グループ	公募研究 平成23年度 ～平成24年度	肥満におけるアディポサイトカイン異常と病態発症機構の解析	船橋 徹
		脂肪蓄積制御の生理と病理における遺伝子転写ネットワーク解析	小川 渉
		脂肪蓄積による臓器機能破綻の分子基盤の解明	細田 公則
	公募研究 平成25年度 ～平成26年度	新しい非アルコール性脂肪性肝炎モデルを用いた異所性脂肪蓄積の分子機構の解明	菅波 孝祥
		アルファアレスチンによる絶食応答・脂肪蓄積制御	増谷 弘
		iPS細胞を用いた脂肪萎縮症の脂肪萎縮と異所性脂肪蓄積の病因・病態の解明	野口 倫生
		脂肪細胞由来因子レプチンのエネルギー代謝調節作用における分子メカニズムの解明	海老原 健
	公募研究 平成25年度 ～平成26年度	脂肪蓄積の分子基盤における脂肪細胞アポトーシス制御機構の解明	阪上 浩
		異所性脂肪蓄積機構とマイオスタチンによる脂肪細胞肥大化制御機構の解明	土田 邦博
		新しいモデル動物を用いたNASH発症の分子機構の解明	菅波 孝祥
		末梢性シグナル分子による運動制御機構の解明	阪上 浩
		慢性炎症の病態形成におけるレプチンの役割解明	中島 淳
		脂肪蓄積を担う脂肪幹細胞の動態解析とマイオスタチンによる脂肪組織・骨格筋相互作用	土田 邦博

【各研究項目の連携状況】

各グループが対象としている食欲や脂肪蓄積に関連する因子は、他の研究グループが扱っている因子と密接に関連していることが多い。そのため研究プロジェクト開始当初より、研究者間で活発な情報交換や共同研究が行われた。A01 と A02 領域間での共同研究も活発に実施され、成果を発表できた。

①寒川は、計画研究班の児島 (A01)、中里 (A02) の研究グループや公募研究の井田 (A01)、浮穴 (A01) のグループと連携をとりながら、新規制御因子の探索研究を推進した。また、公募研究の伊達 (A01) と共同研究を進め、既知の因子ではあるが新たな機能として脂肪蓄積制御に関わることを明らかにし、遺伝子改変動物の作製を含め機能解析を進めた。

②児島は、計画研究班の寒川 (A01)、公募研究の井田 (A01) と新規生理活性ペプチドの探索及びその機能解析の研究において共同研究を行った。アッセイ方法の検討や構造解析などでディスカッションを行い、その成果の一部はいくつかの論文発表の形で公表した。

③塩田は、これまでに箕越 (A01) らと連携して、特に GALP によるエネルギー代謝調節を解析した結果、GALP は交感神経系を介して骨格筋における熱産生を行うこと、さらに脂肪細胞においても影響を及ぼすことを明らかにした。また、中里 (A02) らと NERP に関する研究を行っており、免疫染色学的なアプローチによって、膵β細胞に存在していること、NERP-2 がオレキシンと共存し摂食調節を行っていることや消化管にある粘膜下神経叢や筋間神経叢に局在していることを報告した。摂食調節ペプチドである神経ペプチド W についても、分布局在及び摂食調節メカニズムについて解析し報告した。さらに、寒川 (A01)・児島 (A01) が発見した神経ペプチドであるグレリンによる神経再生抑制機構についても明らかにした。

④箕越は、以下の共同研究を実施している。計画研究班の塩田 (A01) とは「視床下部 AMPK の組織学的解析」、中里 (A02) とは「ノルエピネフリン代謝回転の計測」を、公募研究班の前島 (A01) とは「CRH ニューロンにおける細胞内カルシウム動態」、北村 (A02) とは「視床下部における Sirt1 の摂食調節機構」で共同研究を実施した。他に山縣 (A01)、菅波 (A02) とも共同研究を行った。

⑤片桐は、島野 (A02) のグループと共同研究を進め、肝グリコーゲン蓄積のシグナルが、脂肪蓄積・分解を調節する機序について、臓器間神経ネットワークが関与していることを示した。特に神経切断法などの実験に関し、連携した。

⑥中里は、領域代表者の寒川 (A01) と連携して、ペプチドに応答する細胞の同定やペプチドの下流シグナル解析を共同で行った。また、計画研究班の塩田 (A01) と公募研究班の影山 (A01) と連携して、消化管及び迷走神経節の発現タンパク質解析及び細胞単離技術の開発を実施した。

⑦小川は、公募研究班の北村 (A02) と PGC1 α /c 遺伝子欠損マウスのエネルギー消費と日内変動解析について共同研究を進めた。また、公募研究班の阪上 (A02) と脂肪組織や脂肪細胞のサイズ変化について共同研究を行った。

⑧細田は、GPR40 などの GPCR の抗体作製において寒川 (A01) と共同研究を行った。

⑨公募班の斎藤は、児島 (A01)、中里 (A02) とともに“実験医学増刊号「代謝・内分泌～ネットワークと医薬応用」”の企画と編集を行った。また、浮穴 (A01) とは同じ研究科に所属しており、新規摂食関連分子タンパク質についての共同研究を展開した。

⑩山縣は、AMP キナーゼノックダウン細胞作製に関する共同研究を箕越 (A01) と行った。

⑪伊達は、マクロファージにおけるグアニリン/GC-C カスケードの同定及びマクロファージにより産生される肥満制御に関与する新規液性因子の同定について、寒川 (A01) と共同研究を進めた。

⑫菅波は、箕越 (A01) と中枢レプチンシグナルと末梢の炎症制御との関連について、井上啓 (A01) と脂肪組織炎症による異所性脂肪蓄積の分子機構に関して共同研究を行った。

⑬阪上は、ラット・マウスの解析において、計画研究班の小川 (A02)、北村 (A02)、志内 (A01) と共同研究を行った。

⑭中川は、亀井 (A01) と肝臓の脂肪蓄積のエピジェネティクス制御について共同研究を実施し、成果を論文発表した。

⑮土田は、寒川 (A01) と共同で、脂肪細胞に作用すると考えられる新規の TGF- β ファミリーの 1 つである BMP-3b の遺伝子導入マウスを用いて、全身性の代謝解析や組織解析を行い、脂肪幹細胞の筋組織との相互作用、多分化能について解析を推進した。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

領域研究を推進するために、以下のような研究経費の使用を行った。

①寒川：研究推進に必要な設備、機器は所属施設に整備されているため、備品は購入せず、主に新規ペプチドの探索及び機能解析研究に必要な消耗品の購入に使用した。また、効率的な研究の推進のために非常勤研究者、研究補助者を雇用し、研究の推進に努めた。

②児島：凍結乾燥機はペプチドサンプルの凍結乾燥に用いた。精製途中のサンプルならびに精製サンプルの処理に必要であった。とくに精製サンプルはサンプル数が多いので、この機器を高い頻度で使用した。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）は生理活性ペプチドの精製に用いた。多様な種類のクロマトグラフィーを用いることで、微量生理活性ペプチドを精製した。細胞破碎装置は大腸菌や酵母などの細胞を破碎して、タンパク質を抽出するのに使用した。

③塩田：遺伝子改変動物を維持するために実験支援者を雇用した。また摂食調節に関わるペプチド抗体を種々購入した。

④箕越：マイクロウェーブアプリケーションは、脳組織固定装置であり AMPK 活性の死後変化を防ぐために購入した。また、小動物エネルギー代謝測定システム（運動量測定用の活動量センサーコントローラー及び活動量センサーを含む）を増設した。これにより、8 匹のマウスのエネルギー代謝、食物選択行動を同時に測定することが可能となった。また、脳内タンパク質の mRNA 量の変化を定量的に解析するため、リアルタイム PCR 装置を購入した。さらに、脳内神経伝達物質を測定するための専用 HPLC に、オートサンプリングインジェクタを設置した。これにより、多量のサンプルを迅速に測定することが可能となった。以上の装置は、当研究課題のためにほぼ毎日使用した。

⑤片桐：赤外線サーモグラフィは、熱代謝の臓器別の違いを検討するために購入した。肝グルコキナーゼ発現による褐色脂肪での適応熱産生の低下、肝・筋などの他臓器での熱産生解析が可能となり、新規臓器間ネットワークの発見に大きく寄与した。トレッドミルは、マウスの運動負荷試験を行うために購入した。現在、筋肉に影響を及ぼす新たな臓器間ネットワークを見出しつつあり、運動耐用能や運動負荷後の代謝状況の解析に毎週使用している。

⑥中里：実験動物の行動解析や運動量測定、代謝測定、採血のための機器を購入した。これらの機器を用いた解析結果が本研究における中心の成果となっており、必要不可欠のものとなっている。週に3回以上、一日に数時間以上使用した。

⑦船橋：血管内皮機能を測定するためにエンドパットを購入した。臨床研究として簡易測定装置による内臓脂肪測定、全身血管エコーによるプラーク評価、アディポサイトカインなどの脂肪細胞と血管機能に関連する測定、内臓脂肪を減少し血管を守るための指導を行っており、その一環として血管内皮機能を測定した。アディポネクチンノックアウトマウスと他の遺伝子改変マウスをかけあわせ、アディポネクチンの機能をさらに比較検討するため受託飼育を行った。

⑧清水：Step One Plus リアルタイム PCR システム及び ImageQuant LAS 4000 mini は、遺伝子改変動物の臓器内における遺伝子やタンパク質の発現変動を測定するために購入した。これらの測定は、代謝変動を明らかとする上において必要不可欠であり、種々の遺伝子やタンパク質の変動測定のために用いている。具体的には、週1回以上、1回数時間以上使用した。代謝ケージは、マウスの飲水量の測定とともに、尿を回収して尿量測定し、尿中電解質濃度の測定を実施する目的にて購入した。尿量の測定とともに尿中電解質濃度の測定は、腎機能の評価に不可欠であり、データ収集に用いている。具体的には1動物あたり1回24時間同ケージ内に飼育し、その後洗浄、週3回以上使用した。

⑨小川：リアルタイム PCR システムはマウスの遺伝子発現の解析を行うために購入した。肝臓の脂肪合成系遺伝子発現や骨格筋の脂肪蓄積制御関連の遺伝子発現解析のため、1回3-4時間、週に3-4回以上使用した。トレッドミル装置はマウスに運動を負荷し、運動による代謝変化や遺伝子発現変化を解析するために購入した。一日に5-6時間、年間40日以上使用した。小型回転式マイクローム装置は遺伝子改変動物の組織学的検討を行うために購入し、本装置を用いて年間100検体以上の組織切片の作製を行った。

⑩細田：主にリアルタイム PCR などの分子生物学的実験の試薬など消耗品及び動物飼育費に使用した。

⑪脇（山内）：機器・設備等は現有設備を使用したために購入はせず、研究費は主として研究遂行のための消耗品購入及び情報収集・成果発表のための旅費として使用した。

また総括班は、全体的な研究方針の策定、全体的な企画調整、各研究項目の研究方針の策定、各研究項目の企画調整及び研究支援活動を行い、さらに、本新学術領域内の研究者の情報交換、有機的な連絡を密にして共同研究を推進することを目的として、各年度1回以上の班会議あるいは領域ミーティングを開催した。さらに、平成24年度と平成26年度には公開国際シンポジウムを実施するとともに、本新学術領域のホームページ（<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/jpn/appetite-fat/index.html>）を開設し、情報発信にも務めた。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	ルミノイメージアナライザー	GEヘルスクア社製 LAS4000	1台	8,217,300	8,217,300	久留米大学
	真空凍結乾燥機	VirTis 社製フリーズモビル FM25EL	1台	5,696,250	5,696,250	久留米大学
	マイクロエーブアップリケータ	室町 TMW-6402C	1式	4,357,500	4,357,500	生理学研究所
	蛍光微分干渉顕微鏡	オリンパス(株)製 BX53-44-FLD-1-X-CiteSP	1台	3,949,532	3,949,532	宮崎大学
	ゲルトキメンテーションシステム	G:BOXiCHEMI-XR 英国シジメン社製	1台	3,699,150	3,699,150	宮崎大学
	リアルタイム PCR システム	ライフテクノロジー StepOne-01	1式	2,976,750	2,976,750	生理学研究所
	赤外線サーモグラフィ Advanced Thermo	TVS-500EX	1台	2,730,000	2,730,000	東北大学
	オートサンプリングインジェクタ	エイコム M-500	1式	2,457,000	2,457,000	生理学研究所
2 3	プレス細胞破碎装置	スタンステッド社	1台	4,342,800	4,342,800	久留米大学
	DNA シークエンサーアップグレード	ABI PRISM3100 アップグレード	1台	3,790,000	3,790,000	久留米大学
	マウス用摂食量測定装置	バイオリサーチセンター MFD-100M 一式	1式	2,976,750	2,976,750	生理学研究所
	ファウンダー産出 Milestone #3	米国シグマアルドリッチ社製	1台	2,945,250	2,945,250	京都大学
	ビデオ画像行動解析システム	スペイン・Panlab 製/ Smart-BS (マルチエリアオプション付)	1台	1,871,100	1,871,100	宮崎大学
	小動物用エネルギー代謝測定システム 2ライン増設	アルコシステム ガスサンプリャー 2ライン増設・ 運送費・活動量計測センサー	1式	1,625,400	1,625,400	生理学研究所
	ラット・マウス兼用型トレッドミル (ハルト式強制走行装置)	MK-680	1台	1,496,250	1,496,250	東北大学
2 4	リアルタイム PCR	Applied Biosystems StepOnePlus	1台	4,165,800	4,165,800	久留米大学
	レーザーマイクログレイション PALM MicroBeam 用蛍光	独国カールツァイスマイクロスコピー(株)製	1台	2,995,650	2,995,650	宮崎大学
	密閉式超音波細胞破碎装置	東湘電機(株)製 UCW-310	1台	2,992,500	2,992,500	宮崎大学
	超低温フリーザー	パナソニック MDF-U500VX-PJ	1台	2,153,760	2,153,760	京都大学
	自動血液サンプリング装置	(株)エイコム製 DR-II 2ch システム	1台	1,275,750	1,275,750	宮崎大学
	超純水装置 ミリポア	Direct-Q UV5 Remote	1台	1,070,002	1,070,002	京都大学
	2 5	電気泳動解析システム フルオロレスター 3000	アナテック(株)製 3000-32 (Prodigy2D 3025-30 含む)	1台	4,578,035	4,578,035
マウス用摂食量測定装置		バイオリサーチセンター MFD-100M 一式	1式	2,976,750	2,976,750	生理学研究所
マウス用摂食量測定装置		バイオリサーチセンター MFD-100M 一式	1式	1,518,142	1,518,142	生理学研究所
2 6	クロマトグラフィシステム	GEヘルスクア AKTA pure 25	1台	7,128,000	7,128,000	久留米大学
	マウス運動量測定装置	Actimo-100M (株)シノンファクトリー	1式	3,100,680	3,100,680	生理学研究所
	多目的回転式マイクローム	LEICA RM2245	1台	2,244,240	2,244,240	久留米大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成22年度】

- ・旅費：1,435,989円
イスラエル神経科学会旅費、国際肥満学会旅費、新学術領域計画研究代表会議旅費
- ・人件費・謝金：6,202,671円
研究補助業務委託費5名、
- ・その他：365,467円
論文掲載料・校正料、イスラエル神経科学会参加費

【平成23年度】

- ・旅費：448,140円
Annual Congress of the ECSS 旅費、宿泊費、
- ・人件費・謝金：8,252,460円
研究補助業務委託費3名
- ・その他：101,552円
Annual Congress of the ECSS 学会参加登録費、
新学術領域研究第5回班会議情報交換会費

【平成24年度】

- ・旅費：1,537,917円
NPY 国際シンポジウム ECSS 学会旅費、新学術領域研究第3回班会議旅費、国際調節ペプチドシンポジウム旅費、新学術領域研究公開シンポジウム旅費
- ・人件費・謝金：8,359,551円
研究補助業務委託費3名
- ・その他：153,343円
ヨーロッパ体力医学学会参加登録費、国際調節ペプチドシンポジウム参加登録費、
新学術領域研究公開シンポジウム参加費

【平成25年度】

- ・旅費：680,160円
新学術領域研究第4回班会議旅費
- ・人件費・謝金：9,174,915円
研究補助業務委託費3名
- ・その他：247,250円
アディボサイエンス・シンポジウム参加費、日本栄養・食糧学会大会参加費、

【平成26年度】

- ・旅費：826,989円
新学術領域研究第5回班会議旅費、国際肥満シンポジウム旅費、
国際内分泌学会旅費、日本解剖学会総会・全国学術集会旅費
- ・人件費・謝金：4,271,874円
研究補助業務委託費2名
- ・その他：190,239円
新学術領域研究第5回班会議情報交換会費、国際肥満シンポジウム参加費、
国際内分泌学会参加費、日本解剖学会総会・全国学術集会参加費

(3) 最終年度（平成26年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

細田が研究費を繰り越して、レプチン作用欠損肥満ラットの腓島で中性脂肪蓄積と共に見出した GPR40 遺伝子発現低下の意義の解明の目的で作製した GPR40 欠損ラットの糖代謝異常の解析を予定している。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本領域は摂食調節とエネルギー消費調節から成るエネルギー代謝調節系、異所性脂肪蓄積、脂肪細胞分化においてエピジェネティックな調節系を含めた遺伝子発現の調節、神経系およびホルモンによる臓器間連関の解明を行った。

《計画研究》

【寒川】新たな活性検出法を導入・構築することにより、新規制御因子の同定や細胞内シグナル解析に関する知見の普及に寄与できた。また、既知ペプチド性因子についても疾患モデルや遺伝子改変動物、臨床検体を用いた解析により、食欲・エネルギー代謝制御におけるこれらペプチド系の関与を提唱できた。

【児島】ショウジョウバエの新規生理活性ペプチドを3系統5種類発見することができた。その中でCCHamide-2はショウジョウバエの脂肪体から分泌され、脳内のインスリン様ペプチド産生細胞に作用してインスリン様ペプチドの分泌を刺激し、ショウジョウバエのエネルギー代謝や成長・発育を制御しているが、このような脂肪体と脳内インスリン産生細胞を結びつけるシグナル分子は初めてである。

【塩田】当初摂食抑制作用を持つとして報告されたGALPの脳内における分布や局在を機能形態学的に明らかにし、GALPが交感神経系を介して肝臓の脂質代謝系の酵素に影響を与えることも明らかにした。動物実験ではGALPの点鼻投与により抗肥満作用のあること、脂質代謝改善作用が明らかにした。

【箕越】近年、総摂取カロリーの調節を司る神経回路はかなり明らかとなってきた。しかし、これまで、食物（栄養素）の選択行動に関わる脳内機構は全く不明であった。本研究成果は、炭水化物食と脂肪食の選択を制御するニューロンを初めて発見した成果であり、当該学問分野の発展に大きく貢献すると考えられる。

【片桐】ヒトを初めとする多臓器生物の個体レベルでの代謝恒常性維持機構の解明につながり、肥満やメタボリックシンドロームの病態における意義が証明されたことから、生物学的かつ医学的な意義を有しており、他学問分野における臓器連関研究に波及している。

【中里】神経とペプチドを介した多臓器間の連関による摂食や代謝の調節は当グループが先駆けて提唱してきた概念であり、本研究において更に発展させることができた。また、全く新しいインスリン分泌を促進するペプチドも同定し、糖尿病の病態解明や治療の開発につながるものと期待できる。

【船橋】アディポネクチンの性質を検討し新たな概念の内分泌因子と捉える可能性が考えられた。現在動脈硬化疾患の頻度の高い基盤であるメタボリックシンドローム型糖尿病の病態を検討し、脂肪細胞機能異常や血管病変に着目することで予防医学に繋げる可能性が考えられた。

【清水】中枢において見出された摂食抑制性タンパク質の前駆タンパク質が末梢組織の細胞内においては肥満症の種々の病態の発現に関与している可能性が明らかとなったことは、この領域における臓器連関の一端を明らかとするとともに、肥満症の病態の成因の礎を築いた点で重要である。

【細田】レプチンの隣臓における脂肪蓄積改善作用を解明した。ヒトでレプチンが脳内報酬系に作用する事を明らかにした。レプチンは2013年に脂肪萎縮性糖尿病に対して世界で初めて薬事承認され、更に2015年に脂肪萎縮性糖尿病が指定難病に認定され、医療費の助成が行われるようになり、今後、レプチンの臨床的意義の更なる発展が期待される。

【脇】ゲノムワイド関連解析で同定されてきた遺伝子群が疾患を引き起こすメカニズムは未解明の部分が多い。肥満・糖尿病の疾患感受性遺伝子であるCDKAL1が脂肪細胞分化、脂肪蓄積を制御すること、及びそのメカニズムを明らかに出来たことは、当該分野においてインパクトを持っている。

《公募研究》

平成23年度～24年度

【長南】肥満は視床下部や肝臓のコエンザイムA代謝に影響を与える。

【中川】新たな生活習慣病の治療標的としてCREBH、FGF21を提示した。

【南野】末梢組織におけるBDNF/TrkB axisが新たな治療標的となりうる。

【井上順】脂肪細胞分化過程を制御する新規な因子を発見した。

【亀井】母親の栄養環境がエピジェネティクス制御に重要なことを見出した。

【井上啓】中枢性制御異常が肝脂肪蓄積異常を誘導する可能性を示した。

【岩倉】グレリン細胞とβ細胞の遺伝子発現比較を初めて行った。

【錦見】脂肪細胞由来のAMが、肥満、循環病態に関わる可能性を初めて示した。

【中畑】NAD⁺サプリメントの肥満防止効果は無い可能性が示された。

【和田】脂肪細胞に発現する膜タンパク質の研究は少なく、またその可溶性分泌型を見出した研究は少ない。本研究ではGpnm Tgマウスでその可溶性分泌型の血中濃度の測定を行った。さらにヒトの脂肪肝や脂肪肝炎においてもその測定を行い、肝組織の線維化と相関することが判明した。

【浮穴】レプチンシグナル異常肥満モデル動物での新規遺伝子発現を見出した。

【斎藤】オーファン受容体のリガンド探索における新規ソース開拓した。

【志内】 科学技術研究機構さきがけの研究課題として採択された。

【山縣】 SIRT7 が脂肪肝治療の新規分子標的となることが判明した。

【伊達】 抗肥満に関わる分子機構を解明した点にインパクトがある。

【前島】 霊長類、ヒトにおけるオキシトシンの抗肥満作用の礎を築いた。

【豊島】 新規消化管分泌タンパク質、**IBCAP** と食欲、肥満、糖尿病との関連を検討したが、**IBCAP** が膵β細胞の増殖および、インスリン分泌を刺激するのみならず、**iPS** 細胞からβ細胞への分化誘導に関与する可能性を示唆する結果を得、特許申請中である。また、**IBCAP** 遺伝子を発現させた培養細胞の培養上清より、遺伝子産物としての分泌タンパク質の精製を試み、構造解析への準備段階を整えた。

【種子島】 **CXCL14** の生化学的な作用機序を明らかにした。

【北村】 今回の研究成果を基に、抗肥満薬の開発につながる可能性が期待できる。

【菅波】 **NASH** モデルマウスを用いて、複数の大学・企業と共同研究を開始した。

【増谷】 研究成果は、癌、免疫、酸化ストレス分野で多数引用された。

【野口】 脂肪萎縮症のヒト疾患モデルを作製し病態解析の貴重なツールとなる。

【海老原】 脂肪肝などを対象としたレプチンの臨床応用促進が期待される。

【阪上】 脂肪細胞死による糖尿病発症の可能性を明らかとした。

【高柳】 オキシトシンの使用時期に関して新知見を医学領域に提唱した。

【船戸】 異なる行動モダリティ間の制御という新しい研究方向を示した。

【土田】 領域代表者（寒川）と共同で、脂肪細胞に作用すると考えられる新規の **TGF-β** ファミリーの1つである **BMP-3b** の遺伝子導入マウスを用いて、全身性の代謝解析や組織解析を行う。脂肪幹細胞の筋組織との相互作用、多分化能について解析を推進させる。

【千田】 本研究領域の目的の一つ『摂食障害などによる痩せの基盤病態解明』に貢献する。

平成25年度～26年度

【島野】 嗜好性に基いた摂食障害の分子基盤の解明に貢献した。

【泉】 脂肪蓄積に関与する新たなシグナル伝達系、治療ターゲットを見出した。

【井上順】 **Wnt/β** カテニンシグナルを制御する新たな因子を発見した。

【稲垣】 脂肪細胞分化を制御する新規のエピゲノム制御機構を明らかにした。

【菅波】 より短期間で **NASH** 病変を発症するモデルを開発し、特許申請準備中である。

【南野】 脂肪組織における **BDNF/TrkB** axis が新たな治療標的となりうる。

【長井】 摂食応答の制御に関わる自然免疫分子 **TRIF** を同定した。

【三枝】 食餌による末梢時計の同調における中枢性調節を初めて示した。

【井上啓】 肝糖脂質代謝における中枢神経の役割とその機序を解明した。

【藤本】 タンパク質分解過程の異常による肝脂肪蓄積を初めて示した。

【藤倉】 **PPARγ** 遺伝子座に蛍光遺伝子を導入したヒト **iPS** 細胞を樹立し、ヒト **iPS** 細胞からの脂肪細胞分化のアッセイを可能にした。

【錦見】 脂肪細胞由来の **AM** が循環病態に関わる可能性を初めて示した。

【岩倉】 グレリン細胞株の脂質代謝を特徴付ける遺伝子を同定した。

【花田】 食欲調節機構—脳内報酬系回路の新たな分子機構を解明した。

【和田】 脂肪細胞に発現する膜タンパク質の研究は少なく、またその可溶性分泌型を見出した研究は少ない。本研究では **Gpnmb Tg** マウスでその可溶性分泌型の血中濃度の測定を行った。さらにヒトの脂肪肝や脂肪肝炎においてもその測定を行い、肝組織の線維化と関連することが判明した。

【浮穴】 新規遺伝子は脂肪蓄積を正に制御する新規脳因子をコードする。

【阪上】 骨格筋と中枢の連関を明らかとした。

【西尾】 *In vivo* における **Hippo** 経路の肥満制御への関与を示した。

【井田】 様々な動物種の様々な臓器を入手し、新たなペプチド探索の材料として確立できた。

【伊達】 **Gn/GC-C** 系が炎症制御に機能するという新知見を見出した点にインパクトがある。

【中島】 普通食負荷及び高脂肪負荷マウスを解析し、インスリン抵抗性形成におけるレプチンの役割を明らかにした。

【亀井】 新生仔肝臓代謝がエピジェネティクス制御されることを見出した。

【河野】 摂食代謝中枢のエピジェネティックな制御が肥満に関与していることを明らかにした。

【船戸】 神経ペプチドとエピジェネティクスの融合による先駆的研究として貢献した。

【高田】 脳で発現し、肥満に関わる新規遺伝子を同定した。

【土田】 筋量増加及び脂肪量低下、高脂肪食に対する脂肪肝抵抗性モデル動物の詳細解析、新たな脂肪幹細胞の動態解析と脂肪蓄積病態の解析を発展させる。

【岡本】 恒常的な中枢—交感神経による炎症抑制機構の存在を示した。

【松本】 **CITED2** が肥満進展の鍵分子であることを明らかにした。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

研究領域内での若手研究者の育成の取組及び参画した若手研究者のその後の動向の主なものは、以下の通りである。

計画研究では、

①寒川：計画研究を効率的に遂行するために、三浦浩一、森美和の両氏は、その研究テーマをさらに展開するために、非常勤研究員として当研究施設で研究を継続することとなった。

②児島：連携研究者の佐藤貴弘は平成 26 年度日本神経内分泌学会の川上賞を受賞した。連携研究者の井田隆徳は、宮崎大学で准教授に昇進した。

③塩田：本研究に参画した研究者のうち、影山、竹ノ谷、小川、平子などはこの摂食調節研究領域で、いずれも科学研究費（若手研究 B あるいは基盤研究 C）が採択されている。この新学術領域研究の分担研究者としてのキャリアが大きく影響したといっても過言ではない。さらに分担研究者のうち、影山は糖尿病肥満動物学会で若手奨励賞を受賞することもできた。彼は、昭和大学医学部助教から桐生大学准教授に栄転し、視床下部における摂食調節研究を引き続き行っている。竹ノ谷は、星薬科大学の講師から准教授に昇進したが、それも本研究遂行過程におけるキャリアによる論文業績などの集積が大きくプラスに影響していると考えられる。またポスドクとして韓国から留学してきた姜は、新学術領域研究の最終年度で韓国の国立公衆衛生院（韓国 NIH）の研究員として栄転したが、このポスドクでのキャリアが大きく影響したといえる。さらにポスドクの平子は、現在健康科学大学の助教として栄養学の教室で教育研究に励んでいるが、このポスドクでの研究業績が認められ助教として採用された。さらに研究生の和田は、現在東京大学医学部の門脇研の大学院生として摂食調節研究に励んでおり、将来が大変楽しみな学徒であるが、それも本プロジェクトに参画したことがプラスとなっている。以上、本研究計画に参画した若手研究者は、それぞれが科学研究費を獲得し、独立した研究者として各方面で活躍している。またこの研究における成果として研究発表した学会での功績も多く、影山、竹ノ谷、平子などは国際学会でのシンポジストとして活躍してきた。さらに研究業績についても国際雑誌においても顕著な業績を残し、本領域の研究代表者や研究分担者との共同研究の成果として Cell, Cell Metabolism, Nature Communication, Diabetes, Endocrinology などの著名な国際雑誌に論文掲載をしたことは若手研究者の成長の証であるといってもよい。

④箕越：当該領域において研究協力員として雇用した高木一代、横田繁史の両氏は、いずれも生理学研究所研究員として雇用され、研究を継続している。

⑤中里：バングラディッシュから3名の留学生を受け入れて、研究協力者として研究を指導した。その中のモイン氏が昨年度に大学院を卒業し、米国カリフォルニア州立大学のインスリン分泌の研究室にポスドクとして受け入れられた。

⑥船橋：ポスドク 1 名は他大学にて研究を継続、1 名は本研究の臨床研究後、臨床医として勤務。大学院生 2 名は学位を取得し大学院を卒業。うち大学院生 1 名は本研究の成果により平成27年の日本内分泌学会若手研究奨励賞を受賞した。研究生 2 名が学位審査中。他に大学院生 2 名が現在も本研究のテーマに関連する研究を継続中である。臨床医学的問題点に根ざした臨床研究と基礎研究を平行して行ったので、目的が明確になり、問題解決能力をもった臨床医学者（Physician Scientist）が育成されたと考える。また、新学術研究に取り組むことにより従来の報告を踏まえつつも、それに留まらず研究結果を詳細に分析することにより既成の概念にとどまらない思考能力も育まれた可能性がある。

⑦清水：本研究開始時に、群馬大学大学院生として研究に協力した大崎綾は、本研究期間中に群馬大学大学院を卒業、その後研究分担者として本研究に参画、現在群馬大学附属病院医員として臨床研究に携わっている。

公募研究では、

①長南：研究協力者として参加した東京農工大学大学院連合農学研究科（博士課程）大学院生の徳竹由華は、日本学術振興会特別研究員（DC2）に採用された。

②錦見：連携研究者の南丈也は、最初京都大学医学研究科の大学院生であったが、現在京都大学研究員として研究を継続している。科学研究費若手研究（B）の取得も 2013-2015, 2015-2017 と 2 回連続獲得に成功した。また京都大学で 2014 年に医学博士を授与された。連携研究者の趙晃済は、京都大学医学研究科の大学院生であったが、現在救急部の京都大学助教となり、アドレノメデュリンに関する研究を継続して行っている。また、連携研究者の中尾一奏は、京都大学医学研究科の研究生であったが、現在国立循環器病研究センターの心臓内科の常勤職員として、研究と臨床の活動を行っている。

③和田：研究に参画した中司敦子、江口潤、村上和敏が現在、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科及び岡山大学病院の助教として採用されている。

④伊達：連携研究者の秋枝は女性かつ若手の研究者で、研究全般においてリーダーシップを発揮し、論

文作成や指導を行った。大学院生の長谷川は、肥満と炎症との関連の基礎的知識や手法を学び、今回の知見をもとに博士論文を作成予定である。

⑤前島：研究代表である前島は、自治医科大学助教から、福島医大特任講師（2014年9月）に就任し、学術面から福島の復興に努めている。

⑥菅波：研究協力者の伊藤美智子博士が、本研究領域の成果をもとに学術振興会特別研究員 RPD に採択された。

⑦増谷：研究に参画した大学院生は博士を取得し、現在他施設でポスドクに採用され、活躍している。

⑧高柳：研究代表者は本研究計画期間内に、助教から講師に昇進した。

⑨泉：本研究を中心に行っていたポスドクが、他大学の助教ポストを得た。

⑩三枝：研究協力者の大学院生1名（学振特別研究員 DC1）は学位を取得、学振特別研究員 PD に振り替えて研究を継続している。

⑪井上啓：研究協力者として、研究計画に参画した若手研究者1名は特任助教として非常勤研究職に就職。研究協力者として参画した技術補佐員は、現在も研究代表者の研究室にて技術補佐員として勤務している。

⑫藤本：本研究の内容を発表した大学院生（今井則博）が第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会合同大会の優秀演題賞を受賞した。

⑬河野：研究代表者の河野は、テニュアトラック教員として研究を継続している。

⑭松本：本研究に参加した分子代謝制御研究部研究員は、同部核内代謝情報研究室長へ昇任した。

⑮中島：研究に参画した米田 正人は一般社団法人日本肝臓学会の Hepatology esearch High Citation 賞を、日暮琢磨は第131回日本薬理学会関東部会の Young Investigator Award 及び日本消化吸収学会の味の素賞を、小川祐二は第51回日本消化器免疫学会総会の優秀演題賞受賞及び第33回アルコール医学生物学研究会学術集会の優秀演題賞を受賞した。

11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

評価委員：松澤佑次先生

（財団法人 住友病院 院長）

本プロジェクトは、飽食と運動不足の現代生活で増加する肥満を背景とした生活習慣病解明を最終目的としたもので、その基盤にある食欲調節と脂肪蓄積の制御とその破綻をテーマに多数の研究者を網羅して、研究を進めてきたものであり、新学術領域研究に相応しいものと思われる。

わが国が食欲制御の分子メカニズムと、脂肪組織/脂肪細胞の生物学的分析では世界をリードしていることもあり、本領域研究に参加した各研究者の個々の研究の水準は高く、研究期間中の進捗も期待通りで次世代リーダーの育成にも貢献したと考えられるが、全体の総括として、A01「食欲と脂肪蓄積の制御における分子基盤の解明と新規関連因子の探索」とA02「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」に分けた二つの分野の相互分析からの、本来の目的である生活習慣病解明に向けた統括的なメッセージに乏しい印象である。

評価委員：春日雅人先生

（独立行政法人 国立国際医療研究センター 理事長・総長）

肥満ならびにそれを基盤として発症してくる糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症は、今や地球規模の重要な健康課題となっている。従って、抗肥満薬の開発は喫緊の課題となっており、新学術領域研究「食欲脂肪蓄積制御」の発足は誠に時宜を得たものであった。

そして、この領域研究において、肥満に対するアプローチとして「食欲」と「脂肪蓄積」に大別し、それぞれについて生理的分子基盤の解明とその破綻の分子基盤の解明という切り口からのアプローチを設定したのも、非常に明快で、この分野の研究を整理ならびに俯瞰するのに大いに役立ったと評価できる。

また、新学術領域研究の特色は、異分野の人材の交流の場を提供することならびに公募研究によって若手の人材を発掘することと考えられるが、これらの観点からも本新学術領域研究は非常に成功したと評価できる。しかしながら、以上の特色が実際の成果となってあらわれるにはもう少し時を待たねばならないと考えられる。今後のこの分野の発展が大いに期待できる。

評価委員：中尾一和先生

（国立大学法人 京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター 特任教授）

肥満/肥満症の世界的な蔓延は、糖尿病、高血圧、脂質異常症など生活習慣病をリスクファクターにする動脈硬化性疾患の虚血性心疾患、脳梗塞などの増加のみならず、脂肪性肝炎、低酸素血症、がん、変形性関節障害、不妊症など全身的な疾患が合併する。近年、医学は専門領域が細分化されるつつあるが、肥満/肥満症の研究者は、本領域が末梢のみならず中枢にも及ぶ全身的な病態であることより、多岐にわたる領域の研究者から構成される。

肥満は「脂肪細胞に脂肪が過剰に蓄積した状態」と定義されるが、過剰に摂取されたエネルギーは脂肪組織の脂肪細胞の容量以上に至ると、肝臓、骨格筋、膵臓など従来は脂肪を蓄積しない非脂肪細胞にも蓄積され（異所性脂肪蓄積）、それらの細胞の機能障害に至る。

本新学術研究は、肥満/肥満症の脂肪蓄積に起因する脂肪毒性に対して、多分野の専門家が参加して交流しながら研究する融合的な新学術領域を組織したもので、多数の異分野の若手研究者が大勢参加し多面的な議論が盛り上がったことである。また、臨床的には、欧米のBMI 30以上の肥満と日本を含む東アジアのBMI 25以上の肥満の相違点もより明確にされ、今後の我が国における創薬研究の進展にも大きく貢献できると期待される。

本新学術研究は、予定の期間で終了することになったが、この流れは今後の潮流として極めて重要なものであり、代表申請者や計画班員構成及び視点を飛躍させた新たな学術領域として受け継がれるべきであることを強調して最終評価とする。