

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：84404

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22126001

研究課題名（和文）食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明

研究課題名（英文）Molecular basis and disorders of control of appetite and fat accumulation

研究代表者

寒川 賢治（Kangawa, Kenji）

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・所長

研究者番号：00112417

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 29,600,000円

研究成果の概要（和文）：総括班は、領域の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およ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を開設し、情報発信にも務めた。

研究成果の概要（英文）：We developed the general research policy and plan of this innovative area, and adjusted and supported research plans of each group. We held a regular meeting every year for the purpose of the exchange of information, organic communication and promoting collaborative investigation among research groups. Furthermore, we held a public international symposium in 2012 and 2014, and established the homepage of this project to make the information public.

研究分野：内分泌学

キーワード：食欲 脂肪蓄積 脂肪毒性 肥満 痩せ

1. 研究開始当初の背景

肥満において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、食欲およ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および感受性の変化、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(Lipototoxicity)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。一方、摂食障害等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。

2. 研究の目的

本領域は、食欲および脂肪細胞と非脂肪細胞の脂肪蓄積の制御の生理的な分子基盤および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を目的とする。広義の脂肪毒性と痩せは広範囲に渉る領域であるために、生化学、生理学、形態学、臓器連関、転写調節、臨床医学などの多くの分野の研究者による融合的領域の組織が必須であり、それにより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。本領域の最終目標は、食欲と脂肪蓄積制御の分子基盤とその破綻の機序の解明により、肥満と痩せの分子基盤と病態解明を通じて、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。

総括班は、研究領域の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および研究支援活動を行う。

3. 研究の方法

(1) 本領域は食欲と脂肪蓄積などの全身のエネルギー代謝調節の研究であり、全身を対象としている。従って、総括班を構成する各計画研究の代表者は多くの分野の専門家から成っており、かつ全身を統合的に研究するためには、各計画研究及び公募研究の間の支援が必須である。このことから、本領域は各分野の専門家による相互の研究支援活動を行うことを計画した。

(2) 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ために、

1年に1回班会議を行った。また、3年目と最終年度に国際公開シンポジウムを開催した。

4. 研究成果

(1) 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に関して、寒川賢治が領域代表として全体的な研究方針の策定、児島将康がA01の研究方針の策定、細田公則がA02の研究方針の策定、山内敏正がA01の内部での企画調整(平成22、23年度のみ)、中里雅光がA02の内部での企画調整を担当した。

また、総括班における研究支援活動は、細田公則(内分泌代謝学)がレプチン系の解析、膵臓の内分泌代謝機能の解析、臨床的解析の支援、児島将康(生化学)が単離同定した新規因子、その抗体、測定系、アゴニスト、遺伝子改変動物の供与、塩田清二(神経科学)が形態学的解析の支援、箕越靖彦(生理学)が生理学的解析およびエネルギー感受機構と食事嗜好性調節機構の解析の支援、片桐秀樹(代謝学)が臓器間神経ネットワークの解析の支援、山内敏正(糖尿病学)がアディポサイトカインの転写調節の解析の支援(平成22、23年度のみ)、中里雅光(内分泌学)が生理活性ペプチドの解析の支援、船橋徹(内分泌・代謝内科学)が内臓脂肪蓄積の解析およびアディポサイトカインの分泌と作用の解析の支援、小川渉(代謝学)が肝臓と骨格筋の代謝の解析および肝臓と骨格筋の転写調節の解析の支援、清水弘行(内分泌代謝内科学)が摂食調節の解析の支援を担当した。

本研究では、11件の計画研究による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とともに、公募研究課題として平成23年度から2年間の28件および平成25年度から2年間の28件を採択して、研究を推進した。

(2) 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、平成22年度は計画研究班員による第1回班会議および領域ミーティング、平成23年度は公募研究班員も加えての第2回班会議、平成24年度は第3回班会議、平成25年度は第4回班会議、平成26年度は第5回班会議を開催した。評価委員・学術調査官の先生方にも参加頂き、活発な議論・意見が交換できた。また、本領域で得られた成果の情報発信を目的として、平成24年度には“Translational Science and Epidemiology on Adipomedicine; From Lipodystrophy to Obesity”と題した国際公開シンポジウムを京都大学医学部芝蘭会館にて、平成26年度には“Molecular Basis and Disorders of Control of Appetite and Fat Accumulation”と題したInternational Symposium for the Study of Obesityを宮崎県のフェニックスシーガイアリゾートコン

ベンションセンターにて、肥満学会の協力も
得て海外からの演者も招いて開催した。さら
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。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計19件)

下記学会発表は、平成24年度および26年
度で開催した公開国際シンポジウムにおい
て、分担研究者と連携研究者(アンダーライ
ン)、研究協力者が発表したものである。

- 1) Ken Ebihara.
Translational Research of Leptin in
Japan.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 2) Toshimasa Yamauchi.
Translational Science on Adiponectin
and AdipoR.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 3) Jun Wada.
Identification of Transmembrane
Proteins Expressed in Adipocytes under
Obese-State and the Roles of Soluble
Secreted forms in Fat Accumulation.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 4) Masamitsu Nakazato.
Translational Research of Ghrelin and
GLP-1.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 5) Takayoshi Suganami.
Adipose Tissue Inflammation and Ectopic
Fat accumulation.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 6) Tadahiro Kitamura.
The Role of Hypothalamic Sirt1 in the
Regulation of Energy Balance.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 7) Hideki Katagiri.
Neuronal Information Highways for

Systemic Regulation of Glucose.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto

- 8) Yasuhiko Minokoshi.
Regulation Role of Hypothalamic AMPK in
Feeding Behavior.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 9) Hiroshi Sakaue.
Adipocyte Dynamics of Proliferation and
Turnover.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 10) Tohru Funahashi.
Dysregulation of Adipocytokines and
Pathogenesis of Obesity-Related
Disorders.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 11) Michio Noguchi.
In Vitro Differentiation and
Transplantation of Human Pluripotent
Stem Cell-Derived Adipocytes.
Translational Science and Epidemiology
on Adipomedicine; From Lipodystrophy to
Obesity. 2012 Oct. Kyoto
- 12) Yasuhiko Minokoshi.
AMP-activated protein kinase in CRH
neurons in the PVH controls food
selection behavior.
International Symposium for the Study
of Obesity. 2014 Oct. Miyazaki
- 13) Hiroko Sano.
C/EBP β controls the synthesis and
secretion of Insulin-like peptides in
Drosophila melanogaster.
International Symposium for the Study
of Obesity. 2014 Oct. Miyazaki
- 14) Takayoshi Suganami.
Adipose tissue inflammation and ectopic
lipid accumulation.
International Symposium for the Study
of Obesity. 2014 Oct. Miyazaki
- 15) Michihiro Matsumoto.
Transcriptional Coregulator CITED2
Stimulates Adipogenesis by Enhancing
Preadipocyte Proliferation and PPAR
Expression through Rb Inactivation.

International Symposium for the Study of Obesity. 2014 Oct. Miyazaki

16) Kiminori Hosoda.
Lipodystrophy and Metreleptin Replacement Therapy.
International Symposium for the Study of Obesity. 2014 Oct. Miyazaki

17) Hironori Waki.
Genome-wide Profiling of Brown Fat-Specific Open Regulatory Regions Identifies NFIA as a Transcriptional Regulator of Brown Fat Differentiation.
International Symposium for the Study of Obesity. 2014 Oct. Miyazaki

18) Wataru Ogawa.
Role of novel isoforms of PGC-1 in energy metabolism.
International Symposium for the Study of Obesity. 2014 Oct. Miyazaki

19) Tohru Minamino.
Molecular Analysis of Fat Accumulation from the Aspect of Aging Signals.
International Symposium for the Study of Obesity. 2014 Oct. Miyazaki

〔その他〕

ホームページ等

食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/jpn/appetite-fat/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寒川 賢治 (KANGAWA, Kenji)
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・所長
研究者番号：00112417

(2) 研究分担者

細田 公則 (HOSODA, Kiminori)
京都大学大学院・医学研究科・教授
研究者番号：40271598
(平成23年度～平成26年度)

(3) 連携研究者

児島 将康 (KOJIMA, Masayasu)
久留米大学・分子生命科学研究所・教授
研究者番号：20202062

塩田 清二 (SHIODA, Seiji)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号：80102375

箕越 靖彦 (MINOKOSHI, Yasuhiko)

生理学研究所・発達生理学研究室・教授
研究者番号：10200099

片桐 秀樹 (KATAGIRI, Hideki)
東北大学大学院・医学系研究科・教授
研究者番号：00344664

山内 敏正 (YAMAUCHI, Toshimasa)
東京大学大学院・医学系研究科
・特任准教授
研究者番号：40372370
(平成22年度～平成23年度)

船橋 徹 (FUNAHASHI, Tohru)
大阪大学大学院・医学研究科
・寄附講座教授
研究者番号：60243234

中里 雅光 (NAKAZATO, Masamitsu)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号：10180267

清水 弘行 (SHIMIZU, Hiroyuki)
国際医療福祉大学病院・糖尿病内分泌科
・部長
研究者番号：20251100

小川 渉 (OGAWA, Wataru)
神戸大学大学院・医学研究科・教授
研究者番号：40294219

細田 公則 (HOSODA, Kiminori)
京都大学大学院・医学研究科・教授
研究者番号：40271598
(平成22年度)