

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：23903

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20930

研究課題名（和文）肥満発症における視床下部リノール酸-アラキドン酸-プロスタグランジン経路の意義

研究課題名（英文）Investigation of the effect of hypothalamic linoleic acid-arachidonic acid-prostaglandin pathway on the development of obesity

研究代表者

竹田 勝志 (Takeda, Katsushi)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：50834777

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：脂質の過剰摂取は肥満を誘導するが、そのメカニズムは詳細には分かっていない。本研究では、脂肪酸の中でも炎症惹起性メディエーターの合成基質となるリノール酸に着目して、体重変化ならびに視床下部への影響を検討した。リノール酸含有率が高い高リノール酸餌をマウスに給餌したところ、低リノール酸餌と比べ、体重の増加傾向を認めた。また、高リノール酸餌給により、視床下部局所でのプロスタグランジンE2含量が増加し、視床下部での炎症マーカーの遺伝子発現も増加した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

n-6系脂肪酸の過剰摂取が、視床下部でのリピドーム（脂質組成）の変化や局所炎症を惹起し、肥満を誘導するメカニズムの一端を解明した。本研究の成果は、イムノメタボリズム研究の領域において、重要な知見を与えるものである。また、臨床現場での食事指導や、脂質摂取制限の是非について、重要な示唆を与えるものと考えられる。さらには、視床下部でのリピドームの変化や局所炎症をターゲットとした、全く新しい肥満治療の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Although excessive fat intake induces obesity, the mechanism is not elucidated in detail. In this present study, we focused on linoleic acid, which is a substrate for the synthesis of inflammatory mediators. High linoleic acid(HLA) diet-fed mice gained more weight than low linoleic acid(LLA) diet-fed mice. Prostaglandin E2 content and gene expression of inflammatory markers in the hypothalamus were increased in HLA-fed mice compared with LLA-fed mice.

研究分野：肥満

キーワード：FADS2 肥満 視床下部 リノール酸

1. 研究開始当初の背景

ヒト疫学研究において、脂質摂取量と肥満には関連が示されている。げっ歯類でも高脂肪食の給餌は一般的な肥満症の疾患モデルの作製法であるが、脂質の過量摂取が肥満を誘導するメカニズムは未だにほとんど分かっていない。

申請者らのグループでは、高脂肪食給餌が、マウス視床下部のリピドーム(脂質組成)を大きく変え、特に視床下部でのアラキドン酸含有量を増加することを発見した。また、摂食抑制効果のあるホルモン、レプチンの視床下部でのシグナル伝達が、高脂肪食、特にリノール酸の摂取によって、障害されることを明らかにした。

植物油等に多く含まれるリノール酸は、必須脂肪酸とされ、体内で Fatty acid desaturase 2(FADS2)等の酵素によりアラキドン酸に変換された後に、プロスタグランジン等の炎症惹起性の脂質メディエーターの合成基質となる(図1)。

近年、肥満症などの生活習慣病の発症・進展には、慢性炎症が病態基盤として寄与することが確立しつつあり、肥満発症において視床下部における局所炎症が注目されている。

これらのことより、リノール酸-アラキドン酸-プロスタグランジン経路が肥満発症や視床下部局所炎症に果たす重要な役割に気付き、本研究を着想した。

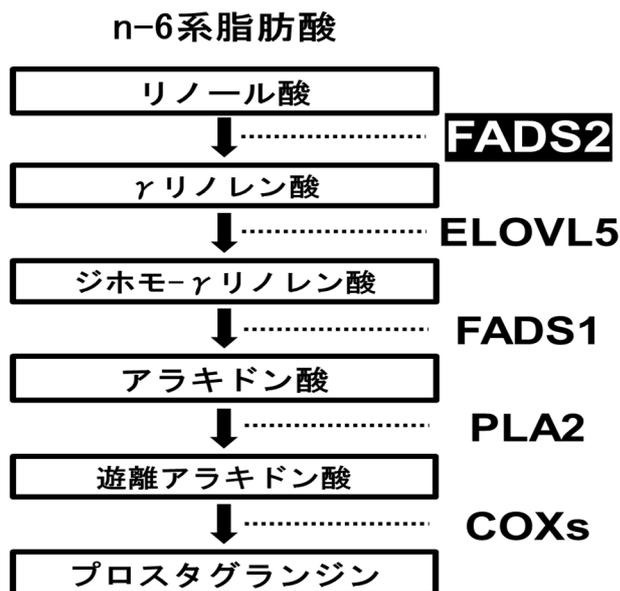


図1:n-6系多価不飽和脂肪酸の代謝経路とその変換酵素

2. 研究の目的

本研究では、

- (1) 肥満発症や視床下部炎症に対し、リノール酸が及ぼす影響を解明する。
- (2) アラキドン酸や脂質メディエーターの合成酵素の遺伝学的操作により、視床下部におけるリノール酸-アラキドン酸-プロスタグランジン経路が肥満発症に及ぼす影響を解明する。

3. 研究の方法

(1) マウスに対し、リノール酸含有率が高い高リノール酸餌ならびに対照低リノール酸餌を給餌した際の、視床下部局所でのアラキドン酸ならびにプロスタグランジンの含量を測定する。視床下部における炎症性サイトカインの遺伝子発現を Q-PCR 法で解析する。

(2) リノール酸-アラキドン酸-プロスタグランジンの脂質代謝経路において、FADS2 の全身ノックアウト(KO)マウスを用いて、高リノール酸餌ならびに低リノール酸餌を1ヶ月間給餌する。摂餌量と体重変化を観察し、n-6系脂肪酸の代謝に必要な酵素であるFADS2の欠損が、リノール酸による肥満発症に及ぼす影響を解析する。視床下部における脂肪酸エステルや炎症惹起性、抑制性脂質メディエーターの網羅的分析を行い、炎症性サイトカインの遺伝子発現を Q-PCR 法で解析する。

4. 研究成果

(1) 高リノール酸餌給餌群において、体重は、低リノール酸餌給餌と比べ、増加傾向を認めた。また、高リノール酸餌群では、低リノール酸餌群と比べ、視床下部局所でのプロスタグランジン E2(PGE2)含量が増加した(図2)。また、高リノール酸餌群の方が、炎症性マーカーである Iba1 の免疫染色性を増加させ(図3)、IL-1 と GFAP の遺伝子発現の増加を認めた(図2)。以上のことから、高リノール酸餌により、体重増加が生じ、視床下部における局所炎症の関与が示唆された。

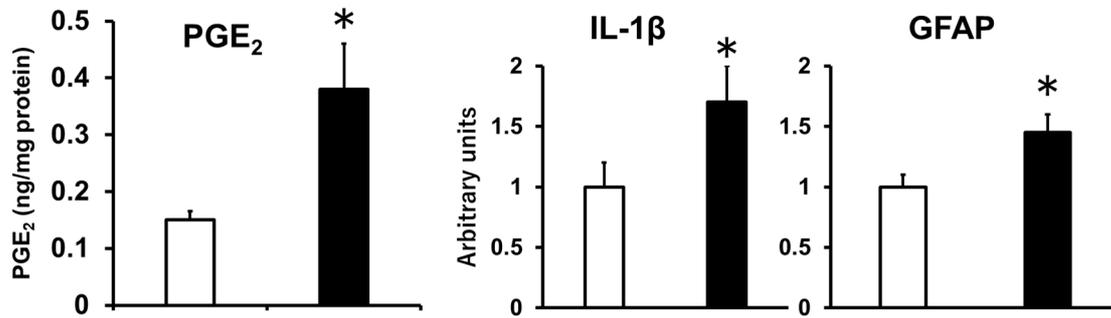


図 2: 視床下部の PGE₂ 含量(左)と遺伝子発現(右)
低リノール酸餌 高リノール酸餌

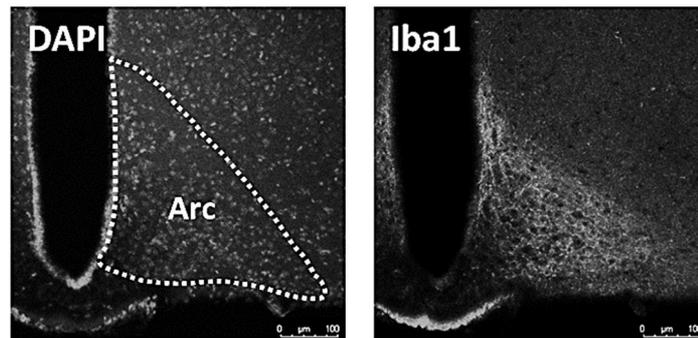


図 3: 視床下部 Iba1 免疫染色

(2) FADS2 KO マウスの受精卵を順天堂大学より供与いただき、偽妊娠マウスに対して胚移植を行った。出生仔に対する genotyping PCR で、FADS2 遺伝子の欠損マウスの存在を確認した。その後は、FADS2 KO マウスに高リノール酸餌ならびに低リノール酸餌を給餌し、摂餌量、体重変化を観察した上で、視床下部の脂肪酸エステルや脂質メディエーターを GC/MS や LC/MS で網羅的に解析し、炎症性サイトカインの遺伝子発現を Q-PCR 法で解析する予定であった。しかしながら、出生仔への喰殺や育児放棄があり、解析に必要な十分数の仔を得ることが困難であった。そのため、肥満発症や視床下部炎症におけるリノール酸-アラキドン酸-プロスタグランジン経路の意義の検討において、FADS2 KO マウスを用いる本検討は遅延を生じている。現在、繁殖状況の改善にむけ、餌や飼育環境などの積極的な工夫を行っている。

本研究の成果は、イムノメタボリズム研究の領域において重要な知見を与え、植物油をはじめとする脂質の摂取制限の是非について重要な示唆を与えるものである。さらには、リノール酸-アラキドン酸-プロスタグランジン経路をターゲットとした、新しい肥満の予防法や治療法の開発につながる可能性があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimizu Yuki, Hamada Keiko, Guo Tingting, Hasegawa Chie, Kuga Yusuke, Takeda Katsushi, Yagi Takashi, Koyama Hiroyuki, Takagi Hiroshi, Aotani Daisuke, Kataoka Hiromi, Tanaka Tomohiro	4. 巻 694
2. 論文標題 Role of PPAR in inflammatory response of C2C12 myotubes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 149413 ~ 149413
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2023.149413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 久我祐介、青谷大介、長谷川千恵、清水優希、竹田勝志、服部麗、小山博之、川口毅恒、田中達也、樋渡昭雄、瀧口修司、片岡洋望、田中智洋
2. 発表標題 MRIによる肥満症患者の視床下部炎症の評価のこころみ - 入院による短期内科減量治療の影響
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤春佳、竹田勝志、松村裕代、森一憲、村井裕美、伊藤隆彦、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 パセドウ病の診断から50年後に1型糖尿病を発症した多腺性自己免疫性症候群3型の一例
3. 学会等名 第97回日本糖尿病学会中部地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久我祐介、青谷大介、長谷川千恵、浜田けい子、清水優希、竹田勝志、小山博之、川口毅恒、田中達也、樋渡昭雄、瀧口修司、片岡洋望、田中智洋
2. 発表標題 肥満症患者における脳領域特異的炎症と内科減量治療の影響 - MRIによる解析
3. 学会等名 第49回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 竹田勝志、青谷大介、橋本大哉、浜田けい子、長谷川千恵、清水優希、久我祐介、安藤豪将、八木崇志、小山博之、白木茂博、横地隆、神谷武、片岡洋望、田中智洋
2. 発表標題 喫煙状況の違いがBMIならびに動脈硬化性疾患発症リスクに及ぼす影響
3. 学会等名 第44回日本肥満学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 竹田勝志、青谷大介、久我祐介、清水優希、Guo Tingting、服部麗、八木崇志、小山博之、片岡洋望、田中智洋
2. 発表標題 禁煙後の体重増加モデルマウスの作製と治療介入のこころみ
3. 学会等名 第54回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野嘉那子、竹田勝志、青谷大介、加藤春佳、位田敬明、浜田けい子、伊藤隆彦、服部麗、小山博之、田中智洋
2. 発表標題 帯状疱疹を契機にインスリンの自己中断や皮下硬結部への注射を行いケトアシドーシスを発症した緩徐進行1型糖尿病の一例
3. 学会等名 第248回日本内科学会東海地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsushi Takeda, Daisuke Aotani, Yusuke Kuga, Tingting Guo, Kento Ogawa, Yuki Shimizu, Rei Hattori, Takashi Yagi, Hiroyuki Koyama, Hiromi Kataoka, Tomohiro Tanaka
2. 発表標題 A mouse model of weight gain after nicotine withdrawal
3. 学会等名 The Obesity Society (Obesity week 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiro Tanaka, Takuhiro Sonoyama, Katsushi Takeda, Takashi Yagi, Hiroyuki Koyama, Daisuke Aotani, Hiromi Kataoka, Kazuwa Nakao
2. 発表標題 Spatio-Temporal Signature of Hypothalamic Transcriptome in Murine Models of Obesity
3. 学会等名 The Obesity Society (Obesity week 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daisuke Aotani, Hiroyuki Ariyasu, Satoko Shimatsu-Kuwahara, Hidenari Nomura, Yoshiyuki Shimizu, Katsushi Takeda, Hiroyuki Koyama, Toru Kusakabe, Takashi Miyazawa, Takatoshi Hikida, Nobuya Inagaki, Hiromi Kataoka, Tomohiro Tanaka, Kazuwa Nakao
2. 発表標題 Dietary medium chain triglyceride impairs orexigenic action of ghrelin
3. 学会等名 The Obesity Society (Obesity week 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹田勝志、青谷大介、橋本大哉、久我祐介、長谷川千恵、清水優希、服部麗、小山博之、横地隆、神谷武、片岡洋望、田中智洋
2. 発表標題 男性では喫煙本数の多さ、女性では喫煙が、BMI高値と関連する - 健診データの横断的解析から
3. 学会等名 第43回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久我祐介、青谷大介、長谷川千恵、清水優希、竹田勝志、服部麗、小山博之、川口毅恒、田中達也、樋渡昭雄、瀧口修司、片岡洋望、田中智洋
2. 発表標題 MRI による肥満症患者の視床下部炎症の評価のころみ 入院での短期内科減量治療の影響
3. 学会等名 第43回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------