

1. 研究領域名：(3217) 食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明

2. 研究期間：平成22年度～平成26年度

3. 領域代表者：寒川 賢治（国立循環器病研究センター・研究所・研究所長）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

本領域の最終目標は下記2項目の研究の実施により、食欲と脂肪蓄積制御の分子基盤とその破綻の機序を解明し、肥満と痩せの病態解明を通じて、生活習慣病の予防や治療に繋げることである。

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」は新規関連因子の探索のグループと、摂食・エネルギー代謝調節に関わる因子の機能解析のグループから成る。本領域の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いる。機能解析のグループでは、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、エピゲノムなどの解析により食欲調節や脂肪蓄積制御の分子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」は、食欲制御解析グループと脂肪蓄積制御解析グループから成る。肥満の慢性化は、中枢と末梢での摂食調節の破綻、脂肪細胞への過剰な脂肪蓄積、非脂肪細胞への脂肪蓄積を引き起こす。食欲制御解析グループでは、末梢や中枢のエネルギー代謝調節の分子機序を解明し、その破綻と肥満の発症およ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、非脂肪細胞への脂肪蓄積に関する分子機構を解明する。

A01とA02のグループは本領域で同定された新規物質の機能解析を進めるなど相互に密接に連携し合う。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、公募研究で次世代研究リーダーを育成する。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

A01：探索グループは、ショウジョウバエで脂肪蓄積や摂食調節に関わる新規ペプチドやレプチンにより視床下部で発現調節される新規ペプチド、高脂肪食肥満動物で脂質代謝に関与する新規因子を同定した。機能解析グループは、PPAR γ により制御される Fsp27、肥満によるアディポネクチン低下の転写因子 Deb1、ガラニン様ペプチドの嗅覚や脳の高次機能への関与、AMPKによる食物の嗜好性の変化と肥満、CREBHの FGF21や PPAR α との相互作用、脳由来栄養因子の脂肪組織における役割、Bcl11b 遺伝子の脂肪細胞分化機構、ACAMの脂肪蓄積抑制効果、Sirt7の肝臓内脂肪蓄積への作用などを明らかにした。

A02：食欲制御解析グループは、迷走神経節神経細胞神経末での情報入力に関わる候補の同定、摂食調節に機能する新規ペプチドとインスリン分泌促進に機能するペプチドの同定、交感神経系を介した白色脂肪特異的なネスファチン/NUCB2 遺伝子発現機構、幼若期オキシトシンシグナルの成熟後のエネルギー代謝亢進への寄与、脂肪化に寄与する間葉系幹細胞の同定とプロテオーム解析に向けた技術の開発、明らかにした。脂肪蓄積制御解析グループは、新規アディポサイトカイン候補カルプロテクチンの同定、脂肪蓄積制御における KLF15の機能、Aktシグナルの時間的コーディング、PGC1 α 新規アイソフォームの脂肪燃焼の制御での機能、レプチンの慢性作用として高グルカゴン血症及び生存率の改善作用、異所性脂肪蓄積における脂肪組織炎症の意義、TBP-2による TGF- β シグナル調節を介したエネルギー代謝調節、MFG-E8の炎症とインスリン抵抗性との関連、CDKAL1の PPAR γ の転写抑制と脂肪細胞分化抑制、iPS細胞由来脂肪細胞移植による脂肪萎縮症治療、レプチンの肝臓における AMPK活性化作用などを明らかにした。

5. 審査部会における所見

A-（研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの進展が認められるが、一部に遅れが認められる）

1. 総合所見

本研究領域は、食欲と脂肪蓄積制御の分子機構を明らかにすると共に、その破綻、すなわち肥満と痩せの分子病態の解析を通して、生活習慣病の発症機構の解明、さらにはその予防、治療につなげることを目指している。食欲や脂肪蓄積に関与する新規生理活性ペプチドの同定など、個々の研究は順調に進捗しており、優れた成果が得られている。しかしながら、本研究領域が目指す新しい融合領域のコンセプトが明確ではなく、今後は領域の最終目標

を明確化し、領域全体としての連携が促進されることを期待する。

2. 評価の着目点毎の所見

(1) 研究の進展状況

「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成等を目指すもの」として、多様な研究テーマを推進する上で生じる問題点を克服し、個々の研究については着実に進展している。一方で、本研究領域が目指す新しい融合領域の具体的なコンセプトをより明確に示す必要がある。

(2) 研究成果

「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成等を目指すもの」として、研究者間での若干のばらつきはあるものの概ね順調に成果が公表されており、評価できる。一方、どのようにして新興・融合領域を創成し、その成果を発信するのかについてももう少し具体化が望まれる。

(3) 研究組織

基礎から臨床までの幅広い専門性を持つ研究者が参画し、共同研究も開始されている点は評価できる。今後は研究項目 A01、A02 間での連携を促進し、「既存の枠に収まらない」研究を推進する仕組みをつくと共に、次世代を担う研究者の育成を進める方策の具体化が望まれる。

(4) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

(5) 今後の研究領域の推進方策

各臓器における解析結果を積み重ね、さらに臓器間のネットワークについて解析を進めるために、人的交流、意見交換など研究領域としての情報交換を一段と活性化するための方策を具体化することが期待される。また、若手研究者の育成やアウトリーチ活動についても更に力を入れて欲しい。