

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32419

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16217

研究課題名(和文) 神経ペプチドGALPによる脳・末梢臓器間の糖・脂質代謝調節機構の解明

研究課題名(英文) Regulation mechanism of glucose and lipid metabolism between brain and peripheral organs by neuropeptide GALP

研究代表者

平子 哲史(Hirako, Satoshi)

人間総合科学大学・人間科学部・講師

研究者番号：90644261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ガラニン様ペプチド(GALP)は、視床下部弓状核ニューロンで産生される神経ペプチドであり、視床下部内で複数の摂食調節ニューロンと神経相関を行なうことが明らかになっている。また、抗肥満作用も報告されているが、その作用機序の全ては明らかになっていない。本研究では以下の事を明らかにした。1.脳室内に投与されたGALPはMC4Rを介して、交感神経系を活性化していることが示唆された。2.GALPは脂肪酸のみならず胆汁酸代謝にも影響を与えることを明らかにした。3.GALPの作用を投与の時間によって異なり、直後では脂質代謝が亢進するが、16時間後では糖代謝が亢進することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Although anti-obesity action has also been reported, details of its mechanism of action are unknown. In this research, we clarified the following. 1. It was suggested that GALP activates the sympathetic nervous system via MC4R. 2. It was revealed that GALP affects not only fatty acid but also bile acid metabolism. 3. The effect of GALP varies depending on the administration time, and it is revealed that lipid metabolism is activated immediately after administration, but glucose metabolism is activated after 16 hours.

研究分野：分子栄養学

キーワード：GALP 抗肥満 脂質代謝 糖代謝 マウス

### 1. 研究開始当初の背景

Galanin-like peptide(GALP)は、オーファン G 蛋白共役型受容体(GPCR)のリガンドとして発見され、摂食調節に深く関与する生理活性ペプチドである。これまで、ラットを用いた GALP の機能形態学的解析や生理学的実験により GALP は様々な摂食調節物質とニューロンネットワークをもち、摂食調節を行うことを明らかにした。さらに、GALP 投与による体温上昇が報告され、GALP のエネルギー代謝調節への関与が明らかにされている。このように GALP の生理作用は摂食調節の他に、エネルギー代謝調節にも深く関与することが報告されている。我々は、GALP のもつ様々な生理作用の中で、特に脂質代謝に着目して研究を行ってきた。GALP 投与直後から呼吸商が減少し、100 分後にコントロール群との差が最大となった。この結果は脂質代謝が亢進したことを示唆する結果であり、その詳細を解明するために肝臓の脂質代謝に関連する各項目について検討したところ、GALP は投与直後に脂質代謝を亢進することを明らかにした。また、その作用機序として交感神経系の活性化による機構を明らかにした。

### 2. 研究の目的

GALP はマウスでの脳室内投与により交感神経系を介して、末梢組織での脂質代謝が亢進することから、エネルギー代謝にも関わっていることが示唆されている。特に、骨格筋での糖取り込みが亢進される結果を得ているが、詳細な解析は進んでいない。また、投与後の経過時間によって呼吸商が変化する事から、GALP 投与によって使用されるエネルギー基質が変化する事が示唆されている。そこで本研究では GALP のエネルギー代謝調節機構を明らかにすることを目的とし、その生理作用を詳細に検討した。

### 3. 研究の方法

GALP により交感神経活性化の機序を調べるために、MC4R アンタゴニストを前投与した後に GALP を脳室内投与し、脂質代謝関連遺伝子発現を測定した。さらに、無麻酔下でマウス脳室内に GALP を投与後、100 分あるいは 16 時間経過後に採血し、肝臓、白色および褐色脂肪組織、骨格筋を摘出し、mRNA およびタンパク質を調製する。得られた mRNA サンプルを用いて脂質代謝およびグルコースのリン酸化、グリコーゲン合成、解糖・酸化的リン酸化に関与する遺伝子発現を解析した。

### 4. 研究成果

脳室内投与後およそ 1 時間後から呼吸商が GALP 群で Vehicle 群と比較し有意に減少した。肝臓中の脂肪酸酸化に関与する遺伝子発現は Vehicle 群と比較し GALP 群で有意に増加した。さらに、GALP 投与による呼吸商の減少および脂質代謝関連遺伝子発現への影響は、交感神経遮断薬である Guanethidine 前投与により消失した。また、MC4R アンタゴニストを前投与によ

て GALP による脂肪酸酸化関連遺伝子や熱産生に関与する遺伝子発現の増加は抑制された。また、肝臓脂質メタボローム解析の結果から GALP 投与により、アシルカルニチン量が減少し、多くの胆汁酸量が減少した。肝臓中の脂肪酸酸化に関与する遺伝子発現は Vehicle 群と比較し GALP 群で有意に増加した。また、胆汁酸合成の律速酵素である CYP7A1 発現が減少し、胆汁酸排泄に関わる BSEP 発現は増加した。GALP 投与 16 時間後では、体重に両群間で有意な差はなかったが、投与から解剖までの摂食量は GALP 群で減少した。また、血糖値に有意な差はみられなかったが、血中中性脂肪値は GALP 群で減少した。肝臓の糖新生に関連する G6Pase 遺伝子発現は GALP 群で減少した。一方で解糖系の酵素である GK は GALP 群で増加する傾向がみられた。脂質代謝に関連する遺伝子発現には有意な差がみられなかった。GALP 投与により肝臓での解糖系が亢進し、糖新生が抑制させることが示唆された。先行研究より GALP 投与直後に脂質代謝が亢進することが報告されているが、GALP 投与 16 時間後では脂質代謝ではなく糖代謝を亢進することが明らかとなった。本研究から、GALP は投与後の経過時間によって利用する栄養素を変えながら、エネルギー代謝を制御している可能性がある。つまり、GALP はエネルギー基質優先性を変化させ、脂質優位性のエネルギー代謝制御機構を担うことが明らかとなった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- 1) Okamoto S, Sato T, Tateyama M, Kageyama H, Maejima Y, Nakata M, Hirako S, Matsuo T, Kyaw S, Shiuchi T, Toda C, Sedbazar U, Saito K, Asgar NF, Zhang B, Yokota S, Kobayashi K, Foufelle F, Ferré P, Nakazato M, Masuzaki H, Shioda S, Yada T, Kahn BB, Minokoshi Y. Activation of AMPK-Regulated CRH Neurons in the PVH is Sufficient and Necessary to Induce Dietary Preference for Carbohydrate over Fat. *Cell Rep.* 2018 22(3):706-721
- 2) Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takenoya F, Kim H, Iizuka Y, Matsumoto A, Okabe M, Shioda S. Effect of intranasal administration of galanin-like peptide (GALP) on body weight and hepatic lipids accumulation in mice with diet-induced obesity. *Curr Pharm Des.* 2017. 23(25): 3751 - 3756.
- 3) Iizuka Y, Kim H, Izawa T, Sakurai K,

- Hirako S, Wada M, Matsumoto A. Protective effects of fish oil and pioglitazone on pancreatic tissue in obese KK mice with type 2 diabetes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2016;115:53-59.
- 4) Wada N, Yamanaka S, Shibato J, Rakwal R, Hirako S, Iizuka Y, Kim H, Matsumoto A, Kimura A, Takenoya F, Yasunaga G, Shioda S. Behavioral and omics analyses study on potential involvement of dipeptide balenine through supplementation in diet of senescence-accelerated mouse prone 8. Genom Data. 2016 10:38-50.
- 5) Kageyama H, Shiba K, Hirako S, Wada N, Yamanaka S, Nogi Y, Takenoya F, Nonaka N, Hirano T, Inoue S, Shioda S. Anti-obesity effect of intranasal administration of galanin-like peptide (GALP) in obese mice. Sci Rep. 6:28200. 2016
- 6) Nakasatomi M, Kim H, Arai T, Hirako S, Shioda S, Iizuka Y, Sakurai K, Matsumoto A. Fish oil and fenofibrate inhibit pancreatic islet hypertrophy, and improve glucose and lipid metabolic dysfunctions with different ways in diabetic KK mice. Obes Res Clin Pract. 12(1S1):29-38, 2018.
- 7) Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takenoya F, Izumida Y, Kim H, Iizuka Y, Matsumoto A, Okabe M, Kimura A, Suzuki M, Yamanaka S, Shioda S. Autonomic nervous system-mediated effects of galanin-like peptide on lipid metabolism in liver and adipose tissue. Sci Rep. 6, Article number: 21481, 2016.
- 8) Hirako S, Suzuki M, Kim H, Iizuka I, Matsumoto A, Wada N, Okabe M, Takenoya F, Yasunaga G, Yamanaka S, Miyazaki A, Shioda S. Hepatic lipid accumulation is ameliorated in obese KK mice by dietary sei whale oil. Fish Sci. 82:509-517, 2016
- 9) Hirako S, Wakayama Y, Kim H, Iizuka Y, Matsumoto A, Wada N, Kimura A, Okabe M, Sakagami J, Suzuki M, Takenoya F, Shioda S. The relationship between aquaglyceroporin expression and development of fatty liver in diet-induced obesity and ob/ob mice. Obes Res Clin Pract. 10:710-718, 2016
- 10) Iizuka Y, Kim H, Nakasatomi M, Izawa T, Hirako S, Matsumoto A. Fish oil prevents excessive accumulation of subcutaneous fat caused by an adverse effect of pioglitazone treatment and positively changes adipocytes in KK mice. Toxicol Rep. 3: 4-14, 2016.
- 11) Wakayama Y, Hirako S, Jimi T, Shioda S. AQP7 Up-Regulation in the Skeletal Muscles of Mice with Diet Induced Obesity. Cell Sci Ther, 6: 1-5, 2015
- 12) Watanabe J, Matsumoto M, Kageyama H, Murai N, Sasaki S, Hirako S, Wada N, Arata S, Shioda S. Ghrelin suppresses proliferation of fetal neural progenitor cells, and induces their differentiation into neurons. Peptides, 69:40-6, 2015.
- 〔学会発表〕(計 7件)
- 1) Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takaenoya F, Shioda S. Galanin-like peptide (GALP) alters lipid metabolism and improves obesity. 58th International Conference on the Bioscience of Lipids.(Zurich, Switzerland. 2017.9)
- 2) 平子哲史、和田亘弘、影山晴秋、竹ノ谷文子、塩田清二. ガランニン様ペプチド(GALP)が脂肪酸・コレステロール代謝に与える影響. 第71回日本栄養・食糧学会大会(沖縄, 2017.5)
- 3) Hirako S, Kageyama H, Takaenoya F, Wada N, Okabe M, Shioda S. Intranasal administration of GALP suppressed the lipid accumulation in the liver. 13th International Congress on Obesity (Vancouver, Canada. 2016.5) ポスター発表
- 4) 平子哲史、和田亘弘、影山晴秋、竹ノ谷文子、塩田清二. ガランニン様ペプチド(GALP)による末梢組織でのエネルギー代謝調節作用およびそのメカニズムの解明. 第70回日本栄養・食糧学会大会(神戸, 2016.5)
- 5) 平子哲史、竹ノ谷文子、影山晴秋、和田亘弘、塩田清二. 神経ペプチド GALP による末梢組織での脂質代謝調節作用. 第37回日本臨床栄養学会総会・第36回日本臨床栄養協会総会 第13回大連合大会(東京, 2015.10)
- 6) Hirako S, Kageyama H, Takaenoya F, Wada N, Okabe M, Shioda S. Effect of intranasal GALP on obesity and hepatic lipid metabolism in obese mice. 12th Asian Congress of Nutrition. (Yokohama, Japan. 2015.5) ポスター発表
- 7) 平子哲史、竹ノ谷文子、和田亘弘、塩田清二: GALP による自律神経系を介した脂質代謝調節機構. 第12回GPCR研究会(東京, 2015.5)
- 〔図書〕(計 0件)
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計 0件)
- 名称:

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

平子哲史 (Satoshi Hirako)  
人間総合科学大学・人間科学部・講師  
研究者番号：90644261

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

( )