

令和 4 年 6 月 30 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09031

研究課題名(和文) 肥満症の病態における視床下部ニューロン・マイクログリア間相互作用変容の分子機序

研究課題名(英文) Role of hypothalamic neuron-microglia interaction in obesity

研究代表者

田中 智洋 (Tanaka, Tomohiro)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授

研究者番号：20402894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：視床下部における炎症(Hypothalamic inflammation)は、視床下部が本来担う、栄養素そのものや、末梢の栄養状態を脳に伝達するホルモンの作用による食欲・基礎代謝調節の恒常性の破綻をもたらすことにより、肥満や肥満に伴う代謝異常の原因となることが明らかとなりつつある。本研究では、われわれが網羅的オミクス解析から独自に同定した生化学的、分子遺伝学的標的分子が、肥満症発症プロセスにおいて示す分子動態と病態形成における機能的意義を、肥満症モデルマウスおよび視床下部機能を模倣する培養細胞系を用いて解析し、ニューロン・マイクログリア間相互作用の変容の詳細と重要性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満は数多くの生活習慣病の上流病態であるが、有効な治療法は限られている。最近の研究により、食欲や基礎代謝の中核である視床下部においてマイクログリアが増加し、ニューロンの機能を変化させる「視床下部炎症」が、肥満の発症に重要な役割を果たすことが分かってきた。本研究では、これまで十分に理解されてこなかった視床下部炎症の分子病態の詳細を明らかにし、治療標的候補分子の提唱を行った。

研究成果の概要(英文)：Increasing experimental and human evidence have shown the importance of hypothalamic inflammation in the dysregulation of appetite and energy expenditure in obesity. By nutritional and hormonal approaches, and using animal models of obesity and cellular models of energy regulation of neuroinflammation, we have found the precise molecular dynamism and causal role of underlying hypothalamic inflammation in obesity and revealed a delicate interaction of neurons and microglial cells in disease development.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：肥満症 マイクログリア 視床下部 炎症 ニューロン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経組織における炎症 (Neuroinflammation) は多発性硬化症などの難治性神経疾患だけでなく、認知症や ADHD など幅広い神経機能障害の基盤病態として重要であることが明らかとなってきた。視床下部は経口摂取された栄養素そのものや、末梢の栄養状態を脳に伝達するホルモンの作用により、食欲や基礎代謝を調節するエネルギー代謝の中枢であり、視床下部における炎症が肥満や肥満に伴う代謝異常の原因であることが明らかとなりつつある。

2. 研究の目的

本研究では、肥満症の病因としての視床下部炎症を摂食調節ホルモンへの応答性を有するニューロン系細胞株とマイクログリア細胞株の相互作用に単純化して理解することで、われわれが注目する分子や薬剤が視床下部炎症に及ぼす影響を解析してきた。初年度である本年度は、特に脂質代謝制御に関わる PPARalpha やタンパク質・アミノ酸代謝制御に関わる SerpinA3 がニューロン・マイクログリア間相互作用に及ぼす影響の解析を行い、視床下部炎症がこれら分子の機能を操作することで制御できる可能性を明らかにした。

3. 研究の方法

in vitro 実験系を用いて、以下の3つの研究を実施する。1) n-3 多価不飽和脂肪酸や n-6 多価不飽和脂肪酸がニューロンのレプチン応答性やマイクログリア活性に及ぼす影響の解析、2) 脂肪酸による炎症惹起メカニズムの解析、3) 食物由来脂質によるマイクログリア活性化メカニズムの解析、4) 活性化マイクログリアによるレプチン応答性障害のメカニズムの解析。それぞれの培養細胞系を用いた検討に加え、Conditioned medium を用いる検討や共培養系を用いた検討も実施。

4. 研究成果

ニューロン系のレプチン応答性細胞株、マイクログリア細胞株の両者において、想定されるレプチン感受性調節因子やマイクログリア活性化調節因子の探索や調節活性の検証を行い、高脂肪食に含まれる分子種 (Foodome) と、高脂肪食応答性にニューロンやマイクログリアで生じる遺伝子発現変化のレベル (Transcriptome) としてシグナル変化としてのリン酸化タンパク質の変化 (Phosphoproteome) の各階層を超えて病態生理現象を誘導する分子経路の抽出とその検証に成功した。研究代表者は臨床医でもあり、コロナ禍において研究遂行上、様々なレベルやタイミングでの予測不能な困難性や障壁があったが、予定された研究については一定の進捗を得られた。

レプチン受容体を発現しレプチン応答性の Stat3 のリン酸化シグナルが安定的に観察される

レプチン感受性モデル細胞と、複数のマウスマイクログリア細胞株を用いて相互作用のカギを握る分子メカニズムの探索を行い、抗肥満作用を有するレプチンや GLP-1 受容体作動薬の作用との関連性を解析した。

ニューロン機能とマイクログリア機能を結ぶ分子経路の一端が明らかとなってきたことから、今後はニューロンからマイクログリアへ、またマイクログリアからニューロンへの機能的連関の基軸となる分子を同定し、いずれが肥満発症のより上流であるか、またこれからの肥満症の新たな治療法の提唱に向けての治療標的の戦略的絞り込みを一定程度行い、今後の研究の発展に繋げたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ogawa K, Yagi T, Guo T, Takeda K, Ohguchi H, Koyama H, Aotani D, Imaeda K, Kataoka H, Tanaka T	4. 巻 524(2)
2. 論文標題 Penafibrate, a selective PPAR modulator, and fenofibrate suppress microglial activation through distinct PPAR and SIRT1-dependent pathways	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 385 - 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yagi T, Aotani D, Imaeda K, Ozono K, Kataoka H, Tanaka T.	4. 巻 59(6)
2. 論文標題 Effect of Asfotase Alfa on Muscle Weakness in a Japanese Adult Patient of Hypophosphatasia with Low ALP Levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 811 - 815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3298-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Guo T*, Tanaka T*, Matsumoto M, Kaneko K, Unzai T, Ogino Y, Aotani D, Kusakabe T, Iwakura H, Miyazawa T, Sawamoto K, Minokoshi Y, Masuzaki H, Inagaki N, Nakao K. *Equally contributed senior authors	4. 巻 714
2. 論文標題 A combination of dietary fat intake and nicotine exposure enhances CB1 endocannabinoid receptor expression in hypothalamic nuclei in male mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 13455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134550	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 C. Son*, Kasahara M*, Tanaka T*, Satoh-Asahara N, Kusakabe T, Nishimura K, Miyamoto Y, Kasama S, Hosoda K. *Equally contributed senior authors	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Rationale, Design, and Methods of the Study of Comparison of Canagliflozin vs. Teneeligliptin Against Basic Metabolic Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (CANTABILE study): Protocol for a Randomized, Parallel-Group Comparison Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 347 - 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-019-00717-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horie T, G. Park, Inaba Y, Hashiuchi E, Iezaki T, Tokumura K, Fukasawa T, Yamada R, Hiraiwa M, Kitaguchi Y, Kamada H, Kaneda K, Tanaka T, Inoue H, Hinoi E	4. 巻 160(12)
2. 論文標題 MAPK Erk5 in leptin receptor-expressing neurons controls body weight and systemic energy homeostasis in female mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2837-2848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2019-00090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 C.B.Gurumurthy, A.R.O'Brien, ...G.Burgio	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Reproducibility of CRISPR-Cas9 methods for generation of conditional mouse alleles:a multi-center evaluation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genome Biology	6. 最初と最後の頁 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-019-1776-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 榎昭太、小山博之、清水優希、長谷川千恵、浜田けい子、早川暁子、八木崇志、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌全摘後に頸部局所再発および多発肺転移をきたした血液透析患者に対しレンパチニブを導入した一例
3. 学会等名 第42回京都甲状腺研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中智洋
2. 発表標題 熊の胆からメタゲノミクスへ-胆汁酸・腸内細菌による代謝調節
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝UPDATE (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田勝志、梶昭太、清水優希、長谷川千恵、早川暁子、浜田けい子、小川健人、八木崇志、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 副甲状腺卒中後に再燃を認めた原発性副甲状腺機能亢進症の一例
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝UPDATE
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川千恵、八木崇志、浜田けい子、早川暁子、清水優希、梶昭太、竹田勝志、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 SGLT2阻害薬が血糖管理に有用であったウェルナー症候群の一例
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝UPDATE
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川千恵、小山博之、梶昭太、清水優希、浜田けい子、早川暁子、竹田勝志、小川健人、青谷大介、恵谷俊紀、安井孝周、笹野公伸、田中智洋
2. 発表標題 原発性アルドステロン症を合併したクッシング症候群に対し副腎腫瘍摘出術を施行した一例
3. 学会等名 第19回日本内分泌学会東海支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川暁子、青谷大介、長谷川千恵、八木崇志、梶昭太、清水優希、浜田けい子、竹田勝志、小川健人、西田絵美、小山博之、田中智洋
2. 発表標題 重度のインスリン抵抗性を呈した早老症候群に伴う部分性脂肪萎縮症の1例
3. 学会等名 第19回日本内分泌学会東海支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka Tomohiro
2. 発表標題 T-P-3290 Effects of Fatty Acids on Lepin Sensitivity - A Comprehensive in Vitro Analysis
3. 学会等名 Obesity Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中智洋
2. 発表標題 統合オミクス解析による肥満症の“視床下部モデリング”の分子病態学研究
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝UPDATE (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水優希、青谷大介、梶昭太、長谷川千恵、浜田けい子、早川暁子、竹田勝志、小川健人、八木崇志、小山博之、田中智洋
2. 発表標題 当院における減量プログラム入院のこころみ 効果と課題
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中智洋
2. 発表標題 肥満症薬物療法のサイエンス・エビデンス・アート
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川俊輔、田中達也、舩越茜、山田悠史、川瀬弘多郎、清水優希、小山博之、青谷大介、大久保友貴、佐川弘之、小川了、高橋広城、松尾洋一、田中智洋、瀧口修司
2. 発表標題 当科における腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の導入と短期成績
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中達也、小川了、早川俊輔、藤幡士郎、中屋誠一、大久保友貴、佐川弘之、清水優希、小山博之、青谷大介、田中智洋、舩越茜、川瀬弘多郎、山田悠史、瀧口修司
2. 発表標題 肥満手術直後の血中アミノ酸と短期手術効果の検討
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川瀬弘多郎、田中達也、舩越茜、山田悠史、早川俊輔、小川了、清水優希、小山博之、青谷大介、田中智洋、瀧口修司
2. 発表標題 当院における肥満外科術後の栄養管理による体組成変化の検討
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川健人、Guo Tingting、竹田勝志、浜田けい子、早川暁子、長谷川千恵、清水優希、梶昭太、八木崇志、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 選択的PPAR モジュレーター、ペマフィブラートのSIRT1非依存的ミクログリア活性抑制
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浜田けい子、梶昭太、清水優希、長谷川千恵、早川暁子、竹田勝志、小川健人、八木崇志、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 多嚢胞性卵巣症候群合併糖尿病にGLP-1受容体作動薬を開始し妊娠に至った1例
3. 学会等名 第93回日本糖尿病学会中部地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川健人、浜田けい子、早川暁子、長谷川千恵、清水優希、梶昭太、竹田勝志、八木崇志、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 中間型配合混合製剤2回法から持効型配合製剤1回法への切替えによる血糖管理の試み
3. 学会等名 第93回日本糖尿病学会中部地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中智洋
2. 発表標題 ニューロンとマイクログリアが織り成す肥満視床下部炎症の病態解明を目指して
3. 学会等名 第24回アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木崇志、Guo Tingting、小川健人、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 カナグリフロジンはAMPKを介し大腸がん細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka Tomohiro
2. 発表標題 Spatio-temporal Signature of Hypothalamic Transcriptome in Obesity
3. 学会等名 79thScientific sessions (the American Diabetes Association) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yagi T , Tanaka T , Kubota E , Koyama H , T. Guo, Ogawa K , Aotani D , Kataoka H
2. 発表標題 Canagliflozin but Not Empagliflozin Activates AMPK and Suppresses Colon Cancer Cell Growth
3. 学会等名 79thScientific sessions (the American Diabetes Association)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 位田敬明、小山博之、梶昭太、清水優希、竹田勝志、八木崇志、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 未治療であった原発性副甲状腺機能亢進症に高カルシウム血症による意識障害を呈した1例
3. 学会等名 第238回日本内科学会東海地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木崇志、早川暁子、長谷川千恵、清水優希、小川健人、小山博之、青谷大介、田中智洋、竹田勝志
2. 発表標題 SGLT2阻害薬が大腸がん細胞増殖へ及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河瀬穂乃美、小山博之、長谷川千恵、梶昭太、清水優希、早川暁子、藤井明沙美、竹田勝志、小川健人、八木崇志、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 高インスリン血症性低血糖と耐糖能異常を認めインスリン抵抗症が疑われた1例
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka Tomohiro
2. 発表標題 Multi-Omics-Based Spatio-Temporal Signatures of Hypothalamic Pathology in Obesity
3. 学会等名 The 11th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川暁子、青谷大介、清水優希、梶昭太、長谷川千恵、竹田勝志、藤井明沙美、小川健人、八木崇志、小山博之、野津寛大、飯島一誠、田中智洋
2. 発表標題 糖尿病性ケトosisにもかかわらず代謝性アルカローシスを認めたMODY5の1例
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今枝憲郎、渡邊久美子、伊藤峻介、安井才知衣、田中智洋、青谷大介、小山博之、小川健人、水野達央、服部麗、久我祐介、赤尾雅也、神野靖也、加藤岳史、丹村敏則、木村了介、岡山直司
2. 発表標題 2型糖尿病患者を対象としたSGLT2阻害薬カナグリフロジンの食欲関連ホルモンに関する多施設共同臨床試験 第2報
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川健人、早川暁子、長谷川千恵、清水優希、梶昭太、藤井明沙美、竹田勝志、八木崇志、小山博之、青谷大介、田中智洋
2. 発表標題 PPAR の活性化によるマイクログリア機能の制御
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 田中智洋	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 118
3. 書名 The Lipid 2019年4月号 (Vol.30 No.2) 55-60	

1. 著者名 青谷大介, 田中智洋	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 約650
3. 書名 「内分泌症候群(第3版)」日本臨床社 2019年 増刊号3 256 - 259	

1. 著者名 田中智洋 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 約3000
3. 書名 改訂第9版 内科学書 Vol.5内分泌疾患代謝・栄養疾患 6副甲状腺の異常 FGF23とリン代謝 124-129	

〔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
---------	---------