

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K14012

研究課題名(和文) 肥満を形成する食行動・食嗜好におけるMecp2遺伝子の役割

研究課題名(英文) Role of the Mecp2 gene in eating behavior and food preferences that cause of obesity

研究代表者

福原 正太 (Fukuhara, Shota)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：80817685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：レット症候群は転写調節の中心的な役割を持つMethyl-CpG binding protein 2遺伝子(Mecp2)の異常で発症する。レット症候群の軽症型が肥満を合併しやすいという報告があり、肥満形成メカニズムの解明のため、Mecp2^{+/-}-マウスを用いて視床下部の摂食調節機構、報酬系の食行動の調節機構について分子生物学的に検討した。Mecp2^{+/-}-マウスは高脂肪食に対する嗜好性が高く過食による高度な肥満と耐糖能異常をきたすこと、高脂肪食はMecp2^{+/-}-マウスの視床下部の摂食抑制系の障害とドパミン報酬系における食行動調節の障害を惹起する可能性があることが解明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉症性発達障害児は過食や特有の食事嗜好性を認めることが多く、治療抵抗性の肥満を認めることがある。本研究が中枢性の治療抵抗性肥満のモデルとして肥満研究における有効性が認められれば、ターゲットとなる分子標的に対する治療薬の開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Rett syndrome is caused by an abnormality in the Methyl-CpG binding protein 2 gene (Mecp2), which plays a central role in transcriptional regulation. It has been reported that a mild form of Rett syndrome is more likely to be complicated by obesity. To elucidate the mechanism of obesity formation, we investigated the molecular mechanisms of hypothalamic regulation of feeding and reward system regulation of eating behavior using Mecp2^{+/-} mice. We found that Mecp2^{+/-} mice have a high preference for a high-fat diet, which leads to severe obesity and glucose intolerance due to overeating, and High-fat diet may induce impairment of the hypothalamic feeding suppression system and impaired regulation of eating behavior in the dopamine reward system in Mecp2^{+/-} mice.

研究分野：小児代謝内分泌

キーワード：小児肥満 視床下部 報酬系 Mecp2 レット症候群 脂肪嗜好性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自閉症性発達障害児では、病的な食事嗜好性、過食を認める頻度が高く、治療抵抗性の肥満を認める症例が珍しくない。自閉症性発達障害をきたす疾患の一つとしてレット症候群が知られており、Methyl-CpG binding protein 2 (Mecp2) 遺伝子異常が原因で発症するが、その軽症型で肥満を合併するという報告がある。レット症候群のモデルマウスである雌性 MeCP2 ヘテロノックアウトマウス(Mecp2^{+/-}マウス)は肥満を呈することが知られているが、その肥満形成の病態を解明することは、自閉症性発達障害児の肥満形成の理解に役立つと考えられる。本研究が中枢性の治療抵抗性肥満のモデルとして肥満研究における有用性が示された場合、ターゲットとなる分子標的治療薬の開発に貢献することが期待される。

2. 研究の目的

本研究は、雌性 Mecp2 ヘテロノックアウトマウスにおける肥満形成メカニズムを行動特異性の側面や視床下部摂食調節系、ドパミン報酬系における分子生物学的な側面から解析することを目的とする。

3. 研究の方法

1) 実験モデルの作成 本研究に必要な 129P2(C)-MeCP2^{tm1.1Bird} マウスを C57BL/6 マウスと交配させ出生した Mecp2^{+/-}マウスが生後 4 週になったところで Genotyping を行い Mecp2^{+/-}マウスを選定する。通常食(組成:12% 脂肪、59.1% 炭水化物、28.8% 蛋白質)と高脂肪食(組成:56.7% 脂肪、23.1% 炭水化物、20% 蛋白質)をそれぞれ 12 週間摂餌させ、経食事摂取量、体重の経過をモニタリングする。生後 16 週で解剖を行い、各種臓器(脳、肝臓、白色脂肪組織、褐色脂肪組織)の重量測定を行う。

2) Mecp2^{+/-}マウスにおける代謝の評価

腹腔内糖負荷試験、インスリン負荷試験で耐糖能障害、インスリン抵抗性の評価を行う。酸素消費量測定、活動量測定で代謝の評価を行う。血糖、インスリン、T-cho、LDL-C、HDL-C、中性脂肪、レプチン、アディポネクチンなどの血液生化学検査を測定する。

3) Mecp2^{+/-}マウスにおける視床下部の摂食調節機能

脳内の視床下部の機能蛋白(POMC、AgRP)の発現についてリアルタイム PCR 法やウェスタンブロット法で比較する。

4) Mecp2^{+/-}マウスにおける報酬系におけるドパミン神経機能の評価

報酬系ニューロンの機能蛋白(チロシン脱水素酵素 (TH)、ドパミントランスポーター(DAT)、ドーパミン受容体(D1R、D2R)、Darpp32(ドパミンニューロンの活性化マーカー)などの発現についてリアルタイム PCR 法やウェスタンブロット法で比較する。また、脂肪嗜好性については食嗜好試験を行う。

4. 研究成果

Mecp2^{+/-}-マウスは高脂肪食に対する嗜好性が高く、高脂肪食の過食による高度な肥満と耐糖能異常をきたすことが解明された。また、高脂肪食は Mecp2^{+/-}-マウスの視床下部の摂食抑制系の障害とドパミン報酬系における食行動調節の障害を惹起する可能性があることが解明された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shota Fukuhara, Hisakazu Nakajima, Satoru Sugimoto, Kazuki Kodo, Keiichi Shigehara, Hiidechika Morimoto, Yusuke Tsuma, Masaharu Merto, Jun Mori, Kitaro Kosaka, Masafumi Morimoto, Hajime Hosoi	4. 巻 14
2. 論文標題 High-fat diet accelerates extreme obesity with hyperphagia in female heterozygous Mecp2-null mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.13771/journal.pone.0210184	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 Yusuke Tsuma, Jun Mori, Takeshi Ota, Yasuhiro Kawabe, Hidechika Morimoto, Shota Fukuhara, Kazuki Kodo, Atsushi Umehara, Hisakazu Nakajima, Hajime Hosoi	4. 巻 509
2. 論文標題 Erythropoietin and Long-Acting Erythropoiesis Stimulating Agent Ameliorate Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Increasing Lipolysis and Decreasing Lipogenesis via EPOR/STAT Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical Biophysical Reseach Communications	6. 最初と最後の頁 306-313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.12.131	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 Yasuhiro Kawabe, Jun Mori, Hidechika Morimoto, Mihoko Yamaguchi, Satoshi Miyagaki, Takeshi Ota, Yusuke Tsuma, Shota Fukuhara, Hisakazu Nakajima, Gavin Y. Oudit, Hajime Hosoi	4. 巻 317
2. 論文標題 ACE2 exerts anti-obesity effect via stimulating brown adipose tissue and induction of browning in white adipose tissue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E1140-1149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpendo.00311.2019	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shota Fukuhara, Hisakazu Nakajima
2. 発表標題 High-fat diet accelerates extreme obesity with hyperphagia and severe glucose intolerance in female heterozygous Mecp2 null mice
3. 学会等名 45th Annual International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes Conference 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 都間 佑介, 森 潤, 幸道 和樹, 太田 武志, 河辺 泰宏, 森元 英周, 福原 正太, 榎村 敦詩, 中島 久和, 細井 創
2. 発表標題 エリスロポエチンおよび長時間作用型エリスロポエチンは非アルコール性脂肪性肝疾患を改善させる
3. 学会等名 第53回日本小児内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原 正太, 中島 久和
2. 発表標題 高脂肪食は雌性Mecp2ヘテロノックアウトマウスの過食に伴う高度肥満を惹起させる
3. 学会等名 第4回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 福原 正太	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 57
3. 書名 Medical Science Digest 2021年6月号	

〔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