

機関番号：32676

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20500634

研究課題名（和文）抗肥満ペプチド投与と運動療法によるメタボリックシンドローム改善の基盤研究
 研究課題名（英文）Basic research on metabolic syndrome improvement by anti-obesity peptide administering and therapeutic exercise

研究代表者

竹ノ谷 文子（TAKENOYA FUMIKO）

星薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30234412

研究成果の概要（和文）：ガランニン様（GALP）は神経ペプチドであり、抗肥満作用とエネルギー代謝亢進を持つペプチドとして知られている。我々はこの GALP の抗肥満作用を用い、簡易的で安全な点鼻投与を確立した。さらに、GALP 点鼻投与による肥満ラットでの摂食量と体重を減少させた。これらの成果により、GALP の抗肥満薬として創薬展開の基盤が確立された。今後、GALP 点鼻投与を用いた効率的な運動療法も期待できる。

研究成果の概要（英文）：The intranasal infusion of Galanin-like peptide decreased both food intake and body weight in the obese mice. These results suggest that intranasal infusion of GALP is an effective route to exert its effect as an anti-obesity drug and therapeutic exercise.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
20 年度	1,300,000	390,000	1,390,000
21 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
22 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	3,990,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学、スポーツ医学

キーワード：抗肥満ペプチド、運動療法、エネルギー代謝、肥満改善、ラット

1. 研究開始当初の背景

GALP は、摂食調節、エネルギー代謝亢進、生殖行動の亢進に深く関与する抗肥満ペプチドである。我々は、脳内におけるニューロンネットワークを解析し、GALP は様々な摂食調節物質（ニューロペプチド Y、オレキシンなど）とニューロンネットワークを構築していることを発表してきた。これまでエネルギー代謝に関わるペプチド（オレキシン、グレリンなど）が報告されるが、熱産生を測定するのみにとどまっている。これらのペプチド

を有効に活用し、体重や摂食に効果的に作用する方法はこれまでに報告されていない。運動療法はエネルギー代謝を亢進することはよく知られている。本研究では GALP によるエネルギー代謝亢進作用と摂食における作用機構を詳細に検討し、さらに簡易的な GALP 点鼻投与を確立させる。

2. 研究の目的

GALP 摂食抑制効果とエネルギー亢進作用を利用し GALP 径鼻投与と走行運動併用の新規運動療法を試

みる。

(1) GALP の摂食抑制に関わる産生ニューロンと GALP 産生ニューロンとの神経相関を検討する。

(2) GALP によるエネルギー代謝調節の詳細を明らかにするため GALP を脳室内投与し、熱産生の指標を測定する。特に運動機能に関係する末梢臓器でその作用機序を解明する。

(3) GALP の熱産生作用を利用し、スポーツトレーニングと併用する。

(4) ヒトで容易に応用できるようにするために、新たなドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発も視野に入れ、ラットでの GALP の経鼻投与法を確立する。

(5) 走行運動と GALP の点鼻投与を組み合わせた新しい運動療法を開発し、ヒトへの応用を視野に入れた基盤研究を行う。

3. 研究の方法

(1) GALP による摂食調節作用を明らかにする。

①脳内の GALP のニューロンネットワークを種差・系統別に観察する

②様々なマウス・ラットを用い GALP 投与による摂食量、体重を測定する。

(2) GALP によるエネルギー代謝作用の詳細を明らかにする。

①GALP 投与による酸素消費量、心拍数、体温を測定する。

(3) GALP による脳内エネルギー代謝調節経路を中枢レベルで明らかにする。

①脳内の熱産生経路プロスタグランジン (PGE) を遮断した際の GALP エネルギー代謝を測定。

②GALP 投与による PGE 産生部位のグリア細胞活性化を調べる。

(4) GALP による末梢性のエネルギー代謝調節を明らかにする。GALP 投与による末梢臓器の 2-Deoxy Glucose (2-DG) 取り込み部位を明らかにする。

(4) GALP の新規 DDS 開発法に向けての基礎実験① GALP を経鼻投与し、血液脳関門 (BBB) の透過性を調べ、GALP 経鼻投与法の検討とその特性を理解する。

②GALP 経鼻投与による摂食量およびエネルギー代謝の測定。

(5) トレーニングと GALP 経鼻投与によるダイエッ

ト効果を評価する。

肥満モデルマウスを用い、走行運動と GALP 経鼻投与を組み合わせた摂食量と体重の測定。

4. 研究成果

我々は、ガラニン様ペプチド (GALP) の抗肥満作用を活用し、安全で簡易的な点鼻投与により、エネルギー代謝亢進、摂食抑制作用、体重減少を狙った。そして GALP 点鼻投与と走運動を併用した新規運動療法の開発の為に基盤研究を行った。

(1) 脳内における GALP ニューロンのネットワークを解析したところ、GALP は脳内に広く分布しており、視床下部の弓状核において、NPY、オレキシン、POMC などと神経相関をもつ他、ドーパミンニューロンとも神経相関もつことを明らかにしてきた。

(2) GALP 投与による視床下部への移行を確認したところ、点鼻投与は皮下投与より取り込み率を増加させることを確認し、GALP 点鼻投与の有効性を検証した。

(3) GALP 投与による酸素消費量、心拍数、体温を測定したところ、いずれも上昇を認め、特に体温については 2 度以上の有意な上昇を確認した。これは、脳内の熱産生経路プロスタグランジン (PGE) 産生のグリア細胞活性からも、GALP は発熱物質であることが示唆された。

(4) GALP 投与 2 時間後の骨格筋および褐色脂肪細胞におけるグルコースの取り込みを測定したところ、GALP 脳室内投与後 2-デオキシグルコースの取り込みはヒラメ筋、腓腹筋、長指伸筋において有意に増加した。一方、褐色脂肪細胞における 2-デオキシグルコースの取り込みは増加傾向を示したが有意な差はみられなかった。

(5) 野生型マウスにおいて、GALP を点鼻投与したところ、24 時間後の摂食量を減少させた。24 時間後の体重変化は、有意差はないが減少傾向がみられた。本実験結果から、GALP の点鼻投与は摂食量や体重を減少させることが明らかとなった。

(6) GALP における摂食抑制効果は味覚嫌悪によるものでないことを確認した。

(7) GALP の摂食抑制効果は野生型マウスよりも

ob/ob マウス (肥満マウス) において顕著であった。

これらの実験結果が国内・国外での学会やシンポジウム等で発表された。

現在トレーニングと GALP 経鼻投与によるダイエット効果を評価するため、肥満モデルマウスを用い、走行運動と GALP 点鼻投与を組み合わせた摂食量と体重の測定中であり、体重および摂食量の減少傾向がみられている。今後、GALP 点鼻投与による運動の影響を脳内のニューロンネットワークと生理的実験から検証を行っていくことが課題である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 17 件)

1. TAKENOYA, F., KITAMURA, S., KAGEYAMA, H., NONAKA, N., SEKI, M., ITABASHI, K., DATE, Y., NAKAZATO, M., SHIODA, S.: Neuronal interactions between neuropeptide W- and orexin- or melanin-concentrating hormone-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul Pept*, 査読有 145 (2008) 159-164
2. KAGEYAMA, H., KINTAKA, Y., HOSONO, T., SEKI, M., TAKENOYA, F., HORI, Y., NONAKA, N., ARATA, S., SHIODA, S.: Visualization of ghrelin-producing neurons in the hypothalamic arcuate nucleus using ghrelin-EGFP transgenic mice. *Regul Pept*, 査読有 145, (2008)116-121
3. GUAN, JL, OKUDA, H., TAKENOYA, F., KINTAKA, Y., AYGI, M., WANG, L., SEKI, M., HORI, Y., KAGEYAMA, H., SHIODA, S.: Synaptic relationships between proopiomelanocortin- and ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Regul Pept*, 査読有 145, 128-132 (2008)
4. HORI, Y., KAGEYAMA, H., GUAN, JL., KOHNO, D., YADA, T., TAKENOYA, F., NONAKA, N., KANGAWA, K., SHIODA, S., YOSHIDA, T.: Synaptic interaction between ghrelin- and ghrelin-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul Pept*, 査読有 145, 122-127 (2008)
5. KAGEYAMA, H., TAKENOYA, F., HORI, Y., YOSHIDA, T., SHIODA, S.: Morphological interaction between galanin-like peptide- and dopamine-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Regul Pept*, 査読有 145, 165-168 (2008)
6. SEKI, M., KAGEYAMA, H., TAKENOYA, F., HIRAYAMA, M., KINTAKA, Y., INOUE, S., MATSUNO, R., ITABASHI, K., DATE, Y., NAKAZATO, M., SHIODA, S.: Neuropeptide W is expressed in the noradrenalin-containing cells in the rat adrenal medulla. *Regul Pept*, 査読有 145, 147-152 (2008)
7. SHIODA, S., TAKENOYA, F., YAGI, M., WANG, L., HOEI, Y., KAGEYAMA, H.: Neural networks of several novel neuropeptides involved in feeding regulation. *Nutrition*, 査読有 24, (2008) 848-853
8. KINTAKA, Y., OSAKA, T., SUZUKI, Y., HASHIGUCHI, T., NIJIMA, A., KAGEYAMA, H., TAKENOYA, F., SHIODA, S., INOUE, S.: Effects of gastric vagotomy on visceral cell proliferation induced by ventromedial hypothalamic lesions: role of vagal hyperactivity. *J Mol Neurosci*, 査読有 38, (2009) 243-249
9. TAKENOYA, F., YAGI, M., KAGEYAMA, H., SIBA, K., ENDO, K., NONAKA, N., DATE, Y., NAKAZATO, M., SHIODA, S.: Distribution of neuropeptide W in the rat brain. *Neuropeptides*, 査読有 44, 99-106 (2010)
10. DATE, Y., MONDAL, MS., KAGEYAMA, H., GHAMARI-LANGROUDI, M., TAKENOYA, F., YAMAGUCHI, H., SHIMOMURA, Y., MORI, M., MURAKAMI, M., SHIODA, S., CONE, RD., NAKAZATO, M.: Neuropeptide W: An Anorectic Peptide Regulated by Leptin and Metabolic State. *Endocrinology*, 査読有 151, 2200-2210 (2010)
11. TAKENOYA, F., KAGEYAMA, H., SIBA, K., DATE, Y., NAKAZATO, M., SHIODA, S.: Neuropeptide W: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? *Ann NY Acad Sci*, 査読有 1200, 162-169 (2010)
12. KAGEYAMA, H., TAKENOYA, F., SIBA, K., SHIODA, S.: Neuronal circuits involving ghrelin in the hypothalamus-mediated regulation of feeding. *Neuropeptides*, 査読有 44, 133-138 (2010)
13. SIBA, K., KAGEYAMA, H., TAKENOYA, F., SHIODA, S.: Galanin-like peptide and the regulation of feeding behavior and energy metabolism. *FEBS J*, 査読有 277, 5006-5013 (2010)
14. 塩田清二、神経ペプチドによる食欲・エネルギー代謝調節、*顎機能誌*, 16, 85-92 (2010)
15. SHIODA, S.: Galanin-like peptide: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? *Int J Obes* 査読有, 35, 619-628, 2011

16. 影山晴秋、竹ノ谷文子、塩田清二、ガラニン様ペプチド (GALP) による摂食・代謝調節と肥満克服の新戦略. *実験医学*, 29: (5) (増刊号); 67-72, 2011

17. 竹ノ谷文子、影山晴秋、塩田清二ガラニン様ペプチド(GALP)の抗肥満効果について. *最新医学*, 2011 (印刷中)

[学会発表] (計 36 件)

1. Takenoya, Neuron network of feeding-regulating neurons in the hypothalamus XIII International congress of histochemistry and cytochemistry (Symposium), 2008年8月23-28日, Gdańsk, Poland

2. Kageyama, Input of some feeding-regulating neurons revealed by a genetically encoded tracer. XIII International congress of histochemistry and cytochemistry (Symposium), 2008年8月23-28日, Gdańsk, Poland

3. 竹ノ谷文子、ニューロペプチドW含有ニューロンの免疫細胞化学的観察、第35回日本神経内分泌学会・第23回日本下垂体研究会合同学術集会、2008年8月28-30日、東京

4. 影山晴秋、視床下部一下垂体一副腎系におけるニューロペプチドWについての機能形態学的観察、第35回日本神経内分泌学会・第23回日本下垂体研究会合同学術集会、2008年8月28-30日、東京

5. Takenoya, Feeding regulation in brain: Neuropeptide W. (Symposium) Showa University International Symposium for Life Science 5th Annual Meeting New Frontiers in Neuroscience: Transmitters/modulators in Health and Disease, 2008年9月2日, Tokyo

6. 竹ノ谷文子、抗肥満ペプチド投与と運動療法によるメタボリックシンドローム改善の試みー抗肥満ペプチドの経鼻的投与方法による運動療法に向けての検討ー、第63回日本体力医学会、2008年9月18-20日、大分

7. Shioda, S, Morphological analysis of neuropeptide W (NPW)-containing neurons in feeding regulation, The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月15-19日, Washington, DC

8. 塩田清二、脳内における摂食調節ーその機構解明と臨床応用についてー(シンポジウム) 第33回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム、2008年12月5-6日、広島

9. 竹ノ谷文子、ラットの中脳および末梢にお

けるNPW の機能形態学的観察、第33回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム、2008年12月5-6日、広島

10. 竹ノ谷文子、ガラニン様ペプチドの点鼻投与による肥満克服について、第23回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、2009年2月13-14日、岡山

11. 影山晴秋、ガラニン様ペプチド (GALP) による自律神経系への効果、第23回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、2009年2月13-14日、岡山

12. 竹ノ谷文子、ガラニン様ペプチドの点鼻投法による脳移行解析、第114回日本解剖学会総会・全国学術集会2009年3月28-30日、岡山

13. 加藤佐知、ラット視床下部におけるニューロペプチド W (NPW) ニューロンの電顕的観察、第114回日本解剖学会総会・全国学術集会2009年3月28-30日、岡山

14. 影山晴秋、Cre-loxP システムによるガラニン様ペプチド (GALP) 発現ニューロンのニューロンネットワークの解析、第114回日本解剖学会総会・全国学術集会2009年3月28-30日、岡山

15. 影山晴秋、ガラニン様ペプチド (GALP) による摂食・エネルギー代謝調節、第6回GPCR研究会、2009年5月8-9日、東京

16. Takenoya, F, Neuronal interaction between neuropeptide W (NPW)- and other feeding regulatory peptides in rat brain, A joint international Meeting. The 5th International Symposium PEPTIDE RECEPTORS & KININ2009, The Inaugural Meeting of the Canadian Branch of the international Neuropeptide Society, 2009年6月26-30日 Québec, Canada

17. Shioda, S, Feeding regulation in brain - novel GPCR ligands. A joint international Meeting. The 5th International Symposium PEPTIDE RECEPTORS & KININ2009, The Inaugural Meeting of the Canadian Branch of the international Neuropeptide Society, 2009年6月26-30日, Québec, Canada

18. Kageyama, H, Effects of galanin-like peptide (GALP) on the autonomic nervous system in the rat. A joint international Meeting. The 5th International Symposium PEPTIDE RECEPTORS & KININ2009, The Inaugural Meeting of the Canadian Branch of the international Neuropeptide Society, 2009年6月26-30日, Québec, Canada

19. 竹ノ谷文子、抗肥満ペプチド投与と運動

- 療法によるメタボリックシンドローム改善の試みー抗肥満ペプチドの点鼻投与法による運動療法に向けての検討、第64回日本体力医学会、2009年9月18-2日、新潟
20. Takenoya, Distribution and localization of neuropeptide W-containing neurons in the rat brain, Yakushima 2009 (Satellite Symposium of The 9th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) Phylogenetic Aspects of Neuropeptides - from Invertebrates to Humans, 2009年10月2-3日, Kagoshima
 21. Kageyama, Morphological analysis of galanin-like peptide (GALP)-producing cells using transgenic mice that express fluorescent protein driven by the transcription regulatory regions of mouse. Yakushima 2009 (Satellite Symposium of The 9th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) Phylogenetic Aspects of Neuropeptides - from Invertebrates to Humans, 2009年10月2-3日, Kagoshima
 22. Shiba, Effect of intranasal administration of GALP on feeding regulation in mouse. Yakushima 2009 (Satellite Symposium of The 9th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) Phylogenetic Aspects of Neuropeptides - from Invertebrates to Humans, 2009年10月2-3日, Kagoshima
 23. Shiba, Efficacy of intranasal GALP for feeding regulation in mouse. SAPIPS 2009 (3rd Asia-Pacific International Peptide Symposium) 2009年11月8-11日, Korea,
 24. 竹ノ谷文子、ラット視床下部におけるニューロペプチド W ニューロンと摂食調節物質ニューロンの免疫電顕的観察、第115回日本解剖学会総会・全国学術集会、2010年3月28-30日、盛岡
 25. 柴加奈子、GALPによる摂食・エネルギー代謝調節(シンポジウム)、第115回日本解剖学会総会・全国学術集会、2010年3月28-30日、盛岡
 26. 影山晴秋、末梢臓器におけるガラニン様ペプチド(GALP)の分布局在、神経ペプチドWによる摂食調節機構の解明、第115回日本解剖学会総会・全国学術集会、2010年3月28-30日、盛岡
 27. 影山晴秋、視床下部における神経ペプチドの摂食調節ニューロンネットワーク、第115回日本解剖学会総会・全国学術集会、神経解剖懇話会、2010年3月27日、盛岡
 28. Takenoya, F., Interaction between neuropeptide W (NPW)- and feeding regulatory peptide-containing neurons in rat brain. Official satellite symposium of the 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) (GPCR2010), 2010年3月31日, Japan, Kyoto
 29. Kageyama, Feeding regulation by GALP, Official satellite symposium of the 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) (GPCR2010), 2010年3月31日, Japan, Kyoto
 30. Shiba, K., Anorexigenic effect of intranasal GALP on feeding behavior in obese mice. XI International Congress of Obesity (ICO2010) 2010年7月11-16日, Sweden, Stockholm,
 31. Takenoya, Neuronal network of neuropeptide W (NPW)-containing neurons in feeding regulation. XI International Congress of Obesity (ICO2010) 2010年7月11-16日, Sweden, Stockholm,
 32. Kageyama H, Morphological analysis of galanin-like peptide (GALP)-producing cells using a line of transgenic mice that expresses fluorescent protein under the control of mouse transcription regulatory regions of GALP. XI International Congress of Obesity (ICO2010) 2010年7月11-16日, Sweden, Stockholm.
 33. Shiba, K, Feeding regulation by intranasal administration of GALP in obese mice. 25th Conference of European Comparative Endocrinologists, 2010年8月31日-9月4日, Pécs, Hungary.
 34. Shioda, Feeding regulation and energy metabolism in the brain, The 18th International symposium on regulatory peptides, 2010年9月5-8日, Belfast, UK,
 35. Takenoya, Neuropeptide W: A key player in the regulation of feeding. The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2010年10月 San Diego, CA,
 36. 影山晴秋、摂食調節ペプチドGALPによる肥満克服の新戦略、第88回日本生理学会大会・第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会、2011年3月31日、横浜,
- [図書] (計2件)
1. TAKENOYA, F., KAGEYAMA, H., SHIODA, K., 2011, "Neuropeptide W and Feeding Regulation", Springer, Tokyo

A, S., Springer, Distribution and localization of Galanin-like peptide (GALP) in brain. *New Frontiers in Lifestyle-Related Diseases*, 2008,21-39,160

2. TAKENOYA, F., KAGEYAMA, H., DATE, Y., NAKAZATO, M., SHIODA, S. **Springer**, Feeding regulation in the brain: Involvement of Neuropeptide W. *Transmitters and Modulators in Health and Disease - New Frontiers in Neuroscience - 2009*, 31-41, 212

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www10.showa-u.ac.jp/~anat-1/Greeting.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩田 清二 (SHIODA SEIJI)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号: 80102375

(2) 研究分担者

影山 晴秋 (KAGEYAMA HARUAKI)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号: 00433839

(3) 研究分担者

鈴木 勉 (SUZUKI TSUTOMU)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号: 90130757

(4) 連携研究者

柴 加奈子 (SHIBA KANAKO)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号: 40551263