

令和 6 年 5 月 26 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K21760

研究課題名（和文）新規脳因子の作用から探る肥満パラドックス形成と運動欲求の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the obesity paradox and the desire for exercise through the effects of a novel brain factor

研究代表者

浮穴 和義（Ukena, Kazuyoshi）

広島大学・統合生命科学研究科（総）・教授

研究者番号：10304370

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、視床下部因子であるneurosecretory protein GL（NPGL）を発見しており、ラットやマウスにおいてNPGLが過食や肥満を引き起こすことを見出している。本研究の目的は、肥満状態であっても健康状態を維持する肥満パラドックスの形成機構にNPGLが関与している可能性を検討することである。本研究では、高脂肪食給餌により肥満マウスを作製し、回転ホイールでの自発運動が可能な状況下で、体重や脂肪量などを解析した。その結果、NPGLは肥満マウスにおいて筋肉内のエネルギー代謝を活性化させ、遅筋線維を増加させることで持久力を高め、自発運動量を維持させる働きがあることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満は万病と元とも言われ、昨今の先進国における飽食の時代には、糖尿病や高血圧症などの生活習慣病の原因とされている。一方で、動物における脂肪蓄積は、エネルギー貯蔵に加え、繁殖や生命維持に必要な生命現象である。さらに、肥満状態であっても良い健康状態を保っている肥満パラドックスも知られている。本研究では、新たに見出した脳因子のNPGLが作用すると、肥満状態であっても運動量の低下が生じず、骨格筋重量の増加や骨格筋中のエネルギー代謝が上昇することを見出した。つまり、NPGLが肥満パラドックスを誘導している可能性を示した。動物の脂肪蓄積と筋組織維持の制御メカニズムに新たな知見を加えることができた。

研究成果の概要（英文）：We have found that a hypothalamic factor, neurosecretory protein GL (NPGL), causes overeating and obesity in rodents. The purpose of this study is to clarify the possible involvement of NPGL in the formation mechanism of the obesity paradox, in which a healthy state is maintained even in the obese state. In this study, obese mice were generated by feeding a high-fat diet, and their body weight and fat mass were analyzed under conditions in which they were able to perform voluntary exercise on a rotating wheel. The results showed that NPGL activates energy metabolism in muscle and increases slow-twitch muscle fibers in obese mice, thereby increasing endurance and maintaining spontaneous locomotion.

研究分野：神経代謝調節学

キーワード：新規脳因子 小タンパク質 肥満パラドックス 脂肪蓄積 骨格筋 運動 エネルギー代謝

## 1. 研究開始当初の背景

昨今、食生活の乱れ及びライフスタイルの欧米化に伴う「肥満」や無理なダイエットから生じる健康被害が老若男女問わず問題となっている。2008年度から厚生労働省はメタボリックシンドローム検診を義務化し、その制度も浸透しつつある。生活習慣病はその名の通り悪い生活習慣により生じる病気であり、意識をしつつ生活習慣を改善すれば比較的防ぐことが可能である。しかしながら、通称メタボと呼ばれる危険領域にある成人は、男性では4人に1人、女性では10人に1人であり、予備軍を含めるとその二倍以上に上る。そのため、ダイエット情報はマスコミでも大きく取り上げられ、社会的にも健康志向が益々高まっている。肥満対策は、高脂血症、高血圧症、糖尿病の疾病予防や治療に繋がることは明白であり、QOLの向上や健康長寿の延伸のためにも肥満の予防・対策・解決は必要不可欠である。

一方、肥満状態であるが、生活習慣病の発症率が低く長寿を示す「肥満パラドックス」が一定数存在することが知られている。一方で、加齢に伴い筋肉量の減少と脂肪蓄積が亢進するサルコペニア肥満が問題となっており、フレイル予防のためにも運動量・筋肉量の維持が必要不可欠である。これらの現象から総合的に考えると、肥満状態であっても良好な脂肪蓄積であり、運動による筋肉量増加により健康を保つことができるのであれば、リハビリテーション科学、スポーツ科学、栄養学、健康科学の幅広い分野において多大な貢献をもたらす。

研究代表者らは、自律神経調節と内分泌調節の中枢である視床下部領域に存在する神経ペプチドに焦点を当て、個体レベルでの食欲やエネルギー代謝調節機構の解明に取り組んできた。その中で、これまで未同定であった新しい視床下部分泌性小タンパク質 (neurosecretory protein GL: NPGL と命名) を発見しており、本小タンパク質の機能の一つとして、哺乳類のラットやマウスにおいて、過食や肥満を引き起こすことを見出した (参考文献 ~ )。普通食摂餌下では、NPGL は白色脂肪組織特異的に脂肪を蓄積し、一方で肝臓や筋肉での異所性脂肪蓄積は生じさせないことを見出した。このとき、血糖値や血中脂質の上昇も伴わないことから、良質の脂肪が蓄積した状態、つまり、肥満パラドックスの状態であると言える。そこで、NPGL の作用機序を解析することで、肥満パラドックス形成メカニズムの解明ができると考え、本研究課題の着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、研究代表者らが発見した新規脳因子である NPGL の生理作用を解明することで、肥満状態であっても健康状態を維持する肥満パラドックスの形成機構を解明することである。さらに、肥満パラドックス者の健康理由に運動欲求性の高さが指摘されている。そこで、中等度以上の肥満モデル動物を用い、NPGL による運動欲求性と筋肉量増強作用を検討した。本研究により、NPGL が健康維持に適した脂肪蓄積を担う因子であるかどうかを明らかにすることができると思った。

## 3. 研究の方法

C57BL/6J 系統マウスのオスに 8 週間、高脂肪食を与えて食事誘導性肥満 (diet-induced obesity; DIO) マウスを作製した。この DIO マウスに 2 週間、NPGL の脳室内慢性投与を行い、回転ホイールを用いた自発運動が可能な状況下で、自発運動量、体重、摂食量、組織重量、血糖値を測定した。また、リアルタイム RT-PCR 法を用いて、脂肪組織、肝臓、腓腹筋における脂質代謝関連因子などの mRNA 発現解析を行った。

#### 4. 研究成果

NPGL の脳室内慢性投与により、自発運動量 (図 A) は変化しなかったが、体重、摂食量、白色脂肪組織 (WAT) (図 B)、褐色脂肪組織、腓腹筋 (図 C) の重量が増加した。一方、肝臓・精巣・腎臓・心臓重量、血糖値に変化は見られなかった。また、腓腹筋において、持久力を担う遅筋線維に重要なミオシン重鎖 2a (Mhc2a) の mRNA 発現が増加した (図 D)。さらに、腓腹筋において、エネルギー代謝に関わる脂質代謝関連因子の mRNA 発現量が増加した。

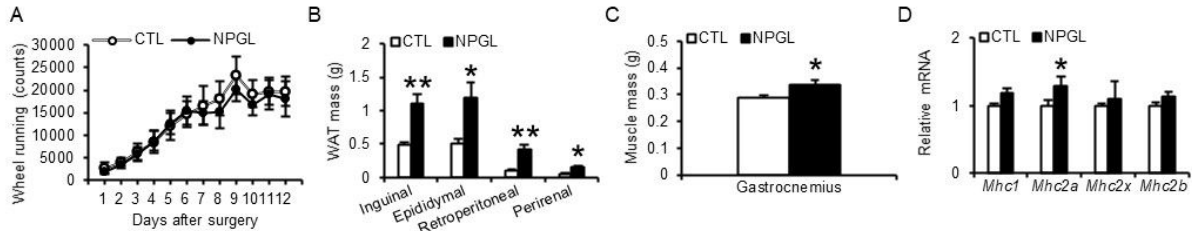


図 (A) 24時間の自発運動量、(B) 白色脂肪組織の重量、(C) 腓腹筋の重量、(D) 腓腹筋のミオシン重鎖アイソフォームのmRNA発現  
n = 7-8, \*P<0.05, \*\*P<0.01

今回の自発運動可能な肥満状態のマウスに NPGL の脳室内慢性投与を行ったところ、先行研究の通常マウス・非自発運動下でも見られた脂肪蓄積効果が確認された。また、コントロール群は運動により体重減少が認められたが、NPGL 投与群は体重増加が見られた。一方、先行研究では筋肉重量の増加は認められたことはなかったが、今回の自由運動可能な研究で、初めて腓腹筋の重量増加と持久力を担う遅筋線維を構成する Mhc2a の mRNA 発現増加が確認された。これは、NPGL による脂肪蓄積による過体重状態でも自発運動の維持を可能とするために筋肉量が増加したものと考えられる。さらに、NPGL は筋肉内のエネルギー代謝を活性化することで、過体重状態でも自発運動の持続を可能にすることが示唆された。

本研究から、腓腹筋重量の増加は筋線維の肥大化によるものと示唆されたが、筋肉内での脂肪蓄積の可能性もあり、今後の詳細な筋組成の解析が必要である。長距離ランナーはインスリン感受性を維持しつつ、筋肉中の脂肪蓄積を積極的に行い、持久力維持を達成するアスリート・パラドックスという状態が知られている。また、肥満状態でも健康を維持している肥満パラドックスも知られている。NPGL の機能解明が、アスリートのパフォーマンス向上や肥満者における運動習慣の増進を介した健康長寿の実現などに貢献すると考えている。

#### <引用文献>

- Ukena K, Iwakoshi-Ukena E, Taniuchi S, Bessho Y, Maejima S, Masuda K, Shikano K, Kondo K, Furumitsu M, Tachibana T. Identification of a cDNA encoding a novel small secretory protein, neurosecretory protein GL, in the chicken hypothalamic infundibulum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 446:298-303 (2014)
- Iwakoshi-Ukena E, Shikano K, Kondo K, Taniuchi S, Furumitsu M, Ochi Y, Sasaki T, Okamoto S, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, Minokoshi Y, Ukena K. Neurosecretory protein GL stimulates food intake, de novo lipogenesis, and onset of obesity. *eLife* 6:e28527 (2017)
- Matsuura D, Shikano K, Saito T, Iwakoshi-Ukena E, Furumitsu M, Ochi Y, Sato M, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, Ukena K. Neurosecretory protein GL, a hypothalamic small secretory protein, participates in energy homeostasis in male mice. *Endocrinology* 158:1120-1129 (2017)
- Shikano K, Iwakoshi-Ukena E, Saito T, Narimatsu Y, Kadota A, Furumitsu M, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, Ukena K. Neurosecretory protein GL induces fat accumulation in mice. *J. Endocrinol.* 244:1-12 (2020)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Narimatsu Yuki, Fukumura Keisuke, Iwakoshi-Ukena Eiko, Mimura Ayaka, Furumitsu Megumi, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Subcutaneous infusion of neurosecretory protein GL promotes fat accumulation in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e07502 ~ e07502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2021.e07502	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 Narimatsu Yuki, Iwakoshi-Ukena Eiko, Fukumura Keisuke, Shikano Kenshiro, Furumitsu Megumi, Morishita Masahiro, Bentley George E., Kriegsfeld Lance J., Ukena Kazuyoshi	4. 巻 112
2. 論文標題 Hypothalamic Overexpression of Neurosecretory Protein GL Leads to Obesity in Male C57BL/6J Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 606 ~ 620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518969	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
1. 著者名 Fukumura Keisuke, Narimatsu Yuki, Moriwaki Shogo, Iwakoshi-Ukena Eiko, Furumitsu Megumi, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Overexpression of the Gene Encoding Neurosecretory Protein GL Precursor Prevents Excessive Fat Accumulation in the Adipose Tissue of Mice Fed a Long-Term High-Fat Diet	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6006 ~ 6006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26196006	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 Naito Mana, Iwakoshi-Ukena Eiko, Moriwaki Shogo, Narimatsu Yuki, Kato Masaki, Furumitsu Megumi, Miyamoto Yuta, Esumi Shigeyuki, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Immunohistochemical Analysis of Neurotransmitters in Neurosecretory Protein GL-Producing Neurons of the Mouse Hypothalamus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 454 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10020454	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 Narimatsu Yuki, Iwakoshi-Ukena Eiko, Naito Mana, Moriwaki Shogo, Furumitsu Megumi, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Neurosecretory Protein GL Accelerates Liver Steatosis in Mice Fed Medium-Fat/Medium-Fructose Diet	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2071 ~ 2071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23042071	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 Fukumura Keisuke, Narimatsu Yuki, Moriwaki Shogo, Iwakoshi-Ukena Eiko, Furumitsu Megumi, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of Overexpression of Neurosecretory Protein GL-Precursor Gene on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4681 ~ 4681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22094681	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 Fukumura Keisuke, Shikano Kenshiro, Narimatsu Yuaki, Iwakoshi-Ukena Eiko, Furumitsu Megumi, Naito Mana, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of neurosecretory protein GL on food intake and fat accumulation under different dietary nutrient compositions in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab064	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 -

1. 著者名 Kadota Atsuki, Iwakoshi-Ukena Eiko, Fukumura Keisuke, Shikano Kenshiro, Narimatsu Yuki, Furumitsu Megumi, Ukena Kazuyoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of Irregular Feeding on the Daily Fluctuations in mRNA Expression of the Neurosecretory Protein GL and Neurosecretory Protein GM Genes in the Mouse Hypothalamus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2109 ~ 2109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22042109	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浮穴和義
2. 発表標題 新規神経ペプチドの同定と生理機能に関する研究
3. 学会等名 2022年日本動物学会学会賞受賞者講演（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福村圭介、成松勇樹、鹿野健史朗、齋藤鷹也、近藤邦裕、古満芽久美、岩越栄子、浮穴和義
2. 発表標題 視床下部分泌性小タンパク質の脂肪蓄積作用
3. 学会等名 第5回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浮穴和義
2. 発表標題 新規神経分泌因子の発見とその機能
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	岩越 栄子  (Iwakoshi Eiko)  (50311296)	広島大学・統合生命科学研究科(総)・特任准教授    (15401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	福村 圭介  (Fukumura Keisuke)  (10880049)	広島大学・統合生命科学研究科（総）・助教    (15401)	離職（科研費遂行ができない身分）のため、2021年12月24日にて研究分担者から削除した。

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