

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23390238

研究課題名（和文） 新規臓器間代謝情報ネットワーク機構の発見と役割の解明

研究課題名（英文） Discovery of a novel inter-organ metabolic communication system

研究代表者

片桐 秀樹（KATAGIRI HIDEKI）

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00344664

研究成果の概要（和文）：

肝臓での糖代謝の亢進が褐色脂肪組織での適応熱産生を抑制するという新しい組織間連関を発見し、さらに、その機序として、肝迷走神経求心路、交感神経遠心路からなる神経ネットワークが重要な役割を果たしていることを解明した。この肝—脳—褐色脂肪の臓器間ネットワークは、餌を得た際、効率よくエネルギーを体内に備蓄できるように働くもので、飽食の現代においては、肥満の発症につながり、太りやすさの違いを規定していることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

We have found that adaptive thermogenesis induced by brown adipose tissue (BAT) was markedly suppressed, when hepatic glucose metabolism was enhanced by glucokinase overexpression. This liver-to-BAT communication is mediated by a neuronal relay consisting of afferent vagal and efferent sympathetic nerves. This inter-tissue system seems to function as a feed-forward mechanism favoring energy storage. This mechanism might have worked advantageously under conditions of repetitive excesses and shortages of food. Unfortunately, however, in the current age of constant plenty, this system seems to trigger obesity development. In fact, we further found that this system contributes to determining obesity predisposition among murine strains.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2012年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
年度			
年度			
年度			
総計	11,300,000	3,390,000	14,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：代謝学

キーワード：糖尿病、肥満、脳・神経、脂質代謝

1. 研究開始当初の背景  
血糖値や体重は、一つの臓器だけで決まるものではなく、個体全身の臓器が最適な状況を作るよう連携するシステムが必要である。研

究代表者は、世界に先駆けて、この全身の臓器・組織間の協調的代謝調節機構として、神経系を介した仕組みを次々と発見した。  
具体的には、

(1) 脂肪組織に uncoupling protein-1 を発現させエネルギー消費を増加させると、視床下部におけるレプチン抵抗性が改善した。このエネルギー代謝調節の機序として、脂肪組織からの求心性神経シグナルが関与していることを見出した (Cell Metab 2006)。

(2) 肝臓で PPAR $\gamma$  を発現させエネルギー蓄積を増加させると、基礎代謝が亢進した。このエネルギー代謝調節の機序として、肝臓からの迷走神経求心路・交感神経遠心路による神経ネットワークが関与していることを見出した (Science 2006)。

(3) 肝臓で MAP キナーゼ経路の一つ ERK 経路を活性化させると、 $\beta$  細胞の増殖が惹起された。この糖代謝調節の機序として、肝臓からの内臓神経求心路・迷走神経遠心路による神経ネットワークが関与していることを見出した (Science 2008)。

これらは、体に備わった体重調節機構・糖代謝調節機構として、多臓器生物での個体としての恒常性を保つための根本的な役割を担っていると考えられる。これら独自の発見に基づいて、全身の代謝恒常性維持機構として、脳が管制塔の役割を果たし全身の臓器の代謝を協調的に調節する臓器間神経ネットワークの概念を提唱するにいたった (Circ Res 2007 総説)。この生物学的意義に加え、これらの神経ネットワークの仕組みを刺激することで、モデル動物での肥満や糖尿病を治療できることも示し、「基礎代謝の促進」、「体内での $\beta$  細胞再生」による全く新しい視点からの治療法開発につながることを期待されている。

## 2. 研究の目的

しかし、全身の臓器間代謝ネットワーク機構は、もちろん、これらだけではない。むしろ、まだまだその一端が解明できたに過ぎないと考えられ、個体として、各臓器における代謝は、さらに複雑に協調・連携しているものとする。そこで、本研究では、新たな臓器間ネットワーク機構を発見しその意義を解明することを目的とする。

前述の肝 PPAR $\gamma$  発現に由来する神経シグナルによるエネルギー代謝調節機構や液性因子レプチンのシステムは、エネルギー過剰摂取に伴うフィードバック機構として、個体レベルでのエネルギー代謝恒常性を保つシステムと想定される。一方で、これらのフィードバックシステムが十分に機能していれば、決して肥満になりえない。しかし、世界的な肥満の増加を考えると、体内には、これらに相反するエネルギーを備蓄する仕組みが存在しているものと想定される。そこで、本研究では、特にこのエネルギー備蓄に関わる個体レベルでのダイナミックなメカニズムの解明を目指す。

## 3. 研究の方法

解糖系の律速段階を促進させるためにグルコキナーゼ遺伝子を、組換えアデノウイルスによる遺伝子導入法を用いて過剰発現させ、肝細胞における糖代謝を亢進させるモデルを作製する。このモデルマウスを用い、以下の検討を行う。

### (1) 個体レベルでの検討および肝における検討

個体全身における糖代謝・エネルギー代謝・脂質代謝・インスリン分泌・インスリン抵抗性・レプチン感受性について総合的に検討する。

また、肝におけるグルコキナーゼ発現による変化を検討する。

### (2) 褐色脂肪組織での検討

下記に示すように、これらの検討から、褐色脂肪組織の脂肪蓄積増加と熱産生減少が認められたため、褐色脂肪組織における遺伝子発現やカテコラミンターンオーバーの検討、および、適応熱産生 (ノルエピネフリン投与後の熱産生) を定量する。

### (3) 脳における検討

褐色脂肪組織の機能、特に、適応熱産生機能は、延髄縫線核由来の交感神経により制御されていることが知られているため、レーザーマイクロダイセクション法などを用いて、延髄縫線核における c-fos の発現や c-fos 陽性細胞数を定量化し、肝グルコキナーゼ発現における影響を検討する。

### (4) 肝からの求心路検索

後述のように、(3)にて、延髄から褐色脂肪組織への遠心路が確定できたため、肝から脳への求心路の同定を行う。迷走神経に焦点を絞り、肝迷走神経を切断したのち肝にてグルコキナーゼを発現させた場合、褐色脂肪組織および延髄縫線核に影響が認められるかを検討する。

### (5) 高エネルギー負荷による肝でのグルコキナーゼ発現検討

上記はすべて、アデノウイルスによる過剰発現の系で行うが、生理的意義を検討するためには、内因性のグルコキナーゼ発現の生理的な変化を検討する必要がある。そこで、高エネルギー食を負荷して経時的にグルコキナーゼ発現の変化を検討する。

### (6) マウスの太りやすい系統や太りにくい系統における肝グルコキナーゼ発現と褐色脂肪機能の検討

太りやすい系統として C57BL/6, AKR、太りにくい系統として SWR/J, A/J のマウスを用い、高エネルギー食を負荷した場合の肝グルコキナーゼ発現の変化および褐色脂肪組織における熱産生遺伝子発現変化を定量する。さらに、太りやすい系統のマウスに肝グルコキナーゼ発現をノックダウン、太りにくい系統

のマウスに肝グルコキナーゼを過剰発現させ、体重増加に及ぼす影響を検討する。

#### 4. 研究成果

解糖系の律速段階を促進させるためにグルコキナーゼ遺伝子を、組換えアデノウィルスによる遺伝子導入法を用いて過剰発現させ、肝細胞における糖代謝を亢進させるモデルを作製した、このモデルマウスでは、

(1) 個体レベルでの検討および肝における検討

肝へのグルコキナーゼアデノウィルス投与量に比例して、肝におけるグリコーゲン含量が増加し、遺伝子導入したグルコキナーゼが機能していることが示唆された。さらに、褐色脂肪組織における脂肪蓄積量が増加し、thermoneutrality 条件下で飼育すると、高脂肪食による体重増加がさらに亢進することが認められた。また、同条件下では、酸素消費量（基礎代謝量）の減少が認められた。

(2) 褐色脂肪組織での検討

褐色脂肪組織における遺伝子発現を検討すると、肝グルコキナーゼ発現により、容量依存的に、褐色脂肪組織における UCP1 や PGC1 などの熱産生関連遺伝子の発現が低下することが認められた。さらに、褐色脂肪組織におけるカテコラミンターンオーバーの減少が認められ、ノルエピネフリン投与後の熱産生の低下も認められた。以上から、褐色脂肪組織の適応熱産生の低下が①で認められた表現型のメカニズムであり、(1)の原因として、褐色脂肪組織への交感神経活性の低下が示唆された。

(3) 脳における検討

褐色脂肪組織への交感神経は延髄縫線核由来の premotor neuron により支配されていることが知られている。延髄縫線核では、肝グルコキナーゼ発現により、c-fos 陽性細胞が減少していた。さらにレーザーマイクロダイセクション法により延髄縫線核の c-fos の発現を定量化したところ、その発現減少が認められた。これらより、肝グルコキナーゼ発現は延髄縫線核の神経活動を低下させていることが明らかとなった。

(4) 肝からの求心路検索

(3)にて、延髄から褐色脂肪組織への遠心路が確定でき、肝からの信号は脳に送られていることが示唆された。そこで、迷走神経求心路に焦点を絞り、肝迷走神経を切断したのち肝にてグルコキナーゼを発現させると、

(1) (2) (3)で認められた肝グルコキナーゼ発現による褐色脂肪組織や延髄縫線核の表現型がキャンセルされ、肝からの求心路は迷走神経によって仲介されていることが明らかとなった。

(5) 高エネルギー負荷による肝でのグルコキナーゼ発現検討

生理的意義を検討するためには、内因性のグルコキナーゼ発現の生理的な変化を検討した。C57BL/6 マウスでは、高エネルギー食を負荷後一週間以内に3-4倍の内因性グルコキナーゼ遺伝子発現の増強を認め、それは、体重が有意に増加するよりも先んじていた。

(6) マウスの太りやすい系統や太りにくい系統における肝グルコキナーゼ発現と褐色脂肪機能の検討

(5)で認められた高エネルギー食による内因性グルコキナーゼ発現亢進は、太りやすい系統である C57BL/6, AKR では大きく、太りにくい系統である SWR/J, A/J では有意に小さいことが明らかとなった。そこで、太りやすい系統のマウスの肝を肝グルコキナーゼ発現をノックダウンしたところ、高エネルギー食負荷での体重増加は鈍化し、褐色脂肪組織における熱産生関連遺伝子は発現増加を認めた。さらに、太りにくい系統のマウスに肝グルコキナーゼを過剰発現させたところ、普通食でも体重は増加し、褐色脂肪組織における熱産生関連遺伝子は発現減少を伴っていた。

以上、本研究において、研究代表者らは、肝一脳一褐色脂肪組織の臓器間神経ネットワーク機構を発見することに成功した。このシステムは、糖代謝亢進の際、褐色脂肪組織における適応熱産生を抑制する働きを持つ。この発見は、世界で初めての個体レベルでのダイナミックな儉約システム、エネルギー代謝のフィードフォワードシステムの発見に位置づけられる。このシステムは、餌を得た際、効率よくエネルギーを体内に備蓄できるように働き、進化の過程においては有利であったと考えられる。一方で、高エネルギー食負荷やマウス系統間の検討により、飽食の現代においては、肥満の発症につながるメカニズムとなっていることが想定され、さらには、太りやすさの違いをも規定していることも明らかとなった。これがヒトでの肥満形成や個体差に直接かかわるかはこれからの検討課題であるが、今後のエネルギー代謝研究および肥満やメタボリックシンドロームに対する予防法・治療法開発の重要なターゲットとなるものと期待される。

#### 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 11 件)

1. Takahashi K, Yamada T, Tsukita S, Kaneko K, Shirai Y, Munakata Y, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Oka Y, Katagiri H. Chronic mild stress alters circadian expressions of

- molecular clock genes in the liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 査読有 304(3):E301-E309, 2012. doi: 10.1152/ajpendo.00388.2012.
2. Tsukita S, Yamada T, Uno K, Takahashi K, Kaneko K, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oka Y, **Katagiri H.** Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metab.* 査読有 16(6):825-832, 2012. doi: 10.1016/j.cmet.2012.11.006.
  3. Saito T, Hasegawa Y, Ishigaki Y, Yamada T, Gao J, Imai J, Uno K, Kaneko K, Ogihara T, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, **Katagiri H.** Importance of endothelial NF- $\kappa$ B signaling in vascular remodeling and aortic aneurysm formation. *Cardiovascular Research.* 査読有 97(1):106-114, 2012. doi: 10.1093/cvr/cvs298.
  4. Munakata Y, Yamada T, Takahashi K, Tsukita S, Takahashi K, Sawada S, Imai J, Ishigaki Y, Oka Y, **Katagiri H.** A case of slowly progressive type 1 diabetes maintaining insulin independence for 10 years with  $\alpha$ -glucosidase inhibitor monotherapy. *Internal Medicine.* 査読有 51(24):3391-3394, 2012. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/51/24/51\\_51.8123/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/51/24/51_51.8123/_article)
  5. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Ito T, Yoshida Y, Kobayashi Y, **Katagiri H,** Minamino T, Komuro I. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 査読有 32(8):1902-9, 2012. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.
  6. Usui M, Yamaguchi S, Tanji Y, Tominaga R, Ishigaki Y, Fukumoto M, **Katagiri H,** Mori K, Oka Y, Ishihara H. Atf6 $\alpha$ -null mice are glucose intolerant due to pancreatic  $\beta$ -cell failure on a high-fat diet but partially resistant to diet-induced insulin resistance. *Metabolism.* 査読有 61(8):1118-28, 2012. doi: 10.1016/j.metabol.2012.01.004.
  7. Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, Ishigaki Y, Yamada T, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, **Katagiri H.** Blockade of the Nuclear Factor- $\kappa$ B Pathway in the Endothelium Prevents Insulin Resistance and Prolongs Life Spans. *Circulation.* 査読有 125: 1122-1133, 2012. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054346.
  8. Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Matsusue K, Yamazaki T, Oka Y, **Katagiri H.** Hepatic proliferator-activated receptor- $\gamma$ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *Eur Heart J.* 査読有 33:1279-1289, 2011. doi: 10.1093/eurheartj/ehr265.
  9. Toshihiro M, **Katagiri H,** Kataoka K, Fukushima A, Segawa T, Fujiwara T, Hikichi I, Takebe N, Satoh J. Recurrent hypoglycemia during pregnancies in a woman with multiple autoantibodies including anti-insulin receptor antibody and anti-platelet antibody, whose serum lowered murine blood glucose levels and phosphorylated insulin receptor of CHO-IR cells. *Endocr J.* 査読有 58(12):1037-1043, 2011. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/58/12/58\\_EJ11-0145/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/58/12/58_EJ11-0145/_article)
  10. Sugita S, Kamei Y, Akaike F, Suganami T, Kanai S, Hattori M, Manabe Y, Fujii N, Takai-Igarashi T, Tadaishi M, Oka J, Aburatani H, Yamada T, **Katagiri H,** Kakehi S, Tamura Y, Kubo H, Nishida K, Miura S, Ezaki O, Ogawa Y. Increased systemic glucose tolerance with increased muscle glucose uptake in transgenic mice overexpressing RXR $\gamma$  in skeletal muscle. *PLoS One.* 査読有 6(5):e20467, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020467.
  11. Gao J, Ishigaki Y, Yamada T, Kondo K, Yamaguchi S, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oyadamari S, Mori M, Oka Y, **Katagiri H.** Involvement of Endoplasmic Stress Protein C/EBP Homologous Protein in Arteriosclerosis Acceleration With Augmented Biological Stress Responses. *Circulation.* 査読有 124(7):830-9, 2011. doi:

10. 1161/CIRCULATIONAHA. 110. 014050.  
[学会発表] (計 25 件)

1. **Katagiri H.** “Neuronal Information Highways for Systemic Regulation of Glucose and Energy Metabolism”. International Symposium on Development of Medical Technologies for Treating Intractable Cancers and Cardiovascular Diseases, March 1-2, 2013, Tokyo, Japan
2. Imai J, **Katagiri H.** Regulation of pancreatic beta-cells by Inter-organ Networks, 第4回アジア糖尿病学会・第9回国際糖尿病連合西太平洋総会, Nov 27, 2012, Kyoto, Japan
3. 山田哲也, 岡芳知, **片桐秀樹** 神経系を介した臓器間相互作用による体重調節. 第16回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 2012年11月23-24日, 東京
4. **片桐秀樹** 「多臓器連環による循環・代謝のダイナミズム」. 第16回日本心血管内分泌代謝学会総会, 2012年11月23-24日, 東京
5. **片桐秀樹** 「Metabolic Information Highway～個体レベルでの代謝制御機構～」. 神経組織の成長・再生・移植研究会第27回学術集会, 2012年10月27日, 東京
6. Kondo K, Ishigaki Y, Gao J, Yamada T, Imai J, Sawada S, Muto A, Oka Y, Igarashi K, **Katagiri H.** Bach 1 deficiency protects pancreatic beta cells from oxidative stress injury. 48th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, Oct 1-5, 2012, Berlin, Germany
7. **片桐秀樹** 「個体レベルでの代謝調節と循環～血圧から寿命の制御まで～」. 第1回日本肺循環学会学術集会, 2012年9月22日, 東京
8. **片桐秀樹** 「動脈硬化を操る代謝シグナルネットワークの解明から治療へ The atherosclerosis puzzle: Bringing up new Metabolic pieces」. 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2012年7月19-20日, 福岡
9. 浅井洋一郎, 宇野健司, 田中満実子, 宗像佑一郎, 高橋圭, 今井淳太, 山田哲也, 石垣泰, 岡芳知, **片桐秀樹** 非侵襲的陽圧換気療法の使用により著大な体重減少を呈した肥満低換気症候群の一例. 第30回肥満治療学会学術総会, 2012年6月29日, 東京
10. Tsukita S, Yamada T, Uno K, Oka Y, **Katagiri H.** Hepatic Glucokinase Negatively Regulates BAT Thermogenesis via a Neural Pathway. 72nd American Diabetes Association, June 8-10, 2012, Philadelphia, USA
11. 千葉弓子, 宇野健司, **片桐秀樹** mTOR抑制因子である DEPTOR が糖エネルギー代謝に与える影響の解明. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012年5月17-19日, 横浜
12. 児玉慎二郎, 石垣泰, 今井淳太, 山田哲也, 岡芳知, **片桐秀樹** 継続した避難所巡回診療により見えてきた災害時の糖尿病医療の問題点とその対策. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012年5月17-19日, 横浜
13. 突田壮平, 山田哲也, 宇野健司, 高橋圭, 浅井洋一郎, 白井勇太, 宗像佑一郎, 金子慶三, 澤田正二郎, 長谷川豊, 今井淳太, 石垣泰, 岡芳知, **片桐秀樹** 褐色脂肪組織における熱産生調節につながる組織間ネットワーク. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012年5月17-19日, 横浜
14. **片桐秀樹** 「糖代謝と自律神経: 神経ネットワークの解明」. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012年5月17-19日, 横浜
15. 山田哲也, **片桐秀樹**, 岡芳知 神経系を介した臓器間相互作用による体重調節機構. 第85回日本内分泌学会学術総会, 2012年4月21日, 名古屋
16. 今井淳太, **片桐秀樹** 臓器間ネットワークによる膵β細胞制御機構, 第85回日本内分泌学会学術総会, 2012年4月19日, 名古屋
17. **片桐秀樹** 臓器間ネットワークとメタボリックシンドローム」. 第49回日本臨床分子医学会学術集会, 2012年4月13-14日, 京都
18. **片桐秀樹** 「糖尿病と栄養 -東日本大震災を乗り越えて-」. 第19回日本健康体力栄養学会, 2012年3月10日, 神戸
19. **片桐秀樹** 「全身における代謝調節と臓器間神経ネットワーク」. 第46回糖尿病学の進歩, 2012年3月1-3日, 盛岡
20. Imai J, **Katagiri H.** Regulation of insulin secretion by inter-organ networks. Workshop” Programming Beta Cell Development, Impairment and regeneration”, Oct 23-26, 2011, Helsingør, Denmark
21. **片桐秀樹** 「多臓器連環のダイナミクス

研究に関する学術的意義と推進上の課題」。 学術シンポジウム「多臓器円環のダイナミクス」, 2011年10月8日, 東京

22. 片桐秀樹 臓器間神経ネットワークによる全身での代謝調節. 第32回日本肥満学会, 2011年9月23-24日, 淡路
23. Katagiri H. Neuronal Information Highways for Maintaining Glucose and Energy Homeostasis. The34th Annual Meeting of the Japan -Neuroscience Society-Neuroscience Mind-, Sep 14-17, 2011. Yokohama, Japan
24. 片桐秀樹 Metabolic Information Highways～神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構～. 第29回内分泌代謝学サマーセミナー, 2011年7月7-9日, 仙台
25. 片桐秀樹 脳神経科学と内科疾患との融合研究事例. 科学技術振興機構研究開発戦略センター戦略イニシアティブ「ホメオダイナミクス」フォローアップワークショップ, 2011年6月18日, 東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

片桐 秀樹 (KATAGIRI HIDEKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：00344664

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：