

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461332

研究課題名(和文)グリコーゲン・センシングによる神経性代謝制御に関するメカニズムの解明とその応用

研究課題名(英文) Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization

研究代表者

泉田 欣彦 (IZUMIDA, YOSHIHIKO)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80384410

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：生体は、絶食中のエネルギー源として当初は肝のグリコーゲンを利用するが、絶食が長引くと肝のグリコーゲンの不足が引き金となって、脂肪組織のトリグリセリドを利用するようになる。絶食遷延時にこのようなエネルギー源の移行が起きるためのメカニズムはよく分かっていない。絶食が遷延すると肝のグリコーゲンが消費され、その情報を肝内で感知し肝から脳へ、脳から脂肪組織へと伝達される交感神経回路が活性化される。その神経性情報伝達により脂肪組織でのトリグリセリド分解が惹起されることが明らかになった。このことが、絶食時のエネルギー源が肝のグリコーゲンから脂肪組織のトリグリセリドに移行するメカニズムであると考えられる。

研究成果の概要(英文)：During fasting, animals maintain their energy balance by shifting their energy source from carbohydrates to triglycerides. Here we show that a selective hepatic vagotomy slows the speed of fat consumption by attenuating sympathetic nerve-mediated lipolysis in adipose tissue. Hepatic glycogen pre-loading by the adenoviral overexpression of glycogen synthase or the transcription factor TFE3 abolished this liver-brain-adipose axis activation. Moreover, the blockade of glycogenolysis [corrected] through the knockdown of the glycogen phosphorylase gene and the resulting elevation in the glycogen content abolished the lipolytic signal from the liver, indicating that glycogen is the key to triggering this neurocircuitry. These results demonstrate that liver glycogen shortage activates a liver-brain-adipose neural axis that has an important role in switching the fuel source from glycogen to triglycerides under prolonged fasting conditions.

研究分野：代謝学

キーワード：糖・脂質代謝 神経 グリコーゲン

1. 研究開始当初の背景

インスリン抵抗性の本態をインスリン作用不足と単純化できるなら、エネルギー収支の側面で考えると糖代謝と脂質代謝は同化・異化において同方向に連動するはずであるが、実際には肥満者のエネルギー代謝は脂質同化だけが優位となり、**糖/脂質バランスの乱れ**-*Carbohydrate-lipid imbalance*-が生じる。我々研究グループはインスリン抵抗性のメカニズムとしてエネルギー代謝において、脂質の同化に比し、糖・炭水化物同化が過少となることつまり**糖/脂質バランスの崩れ**-*Carbohydrate-lipid imbalance*-が重要であることを提唱してきた。

2. 研究の目的

神経制御による糖/脂質調節機構 - *Carbohydrate-lipid balance* - を明らかにすることで各代謝臓器の各論的な側面では語ることはできなかった統合的な制御機構が明らかになると考えられる。代謝臓器の代謝パターンを神経系共通言語として翻訳するメカニズムを明らかにすることで、神経系代謝制御に介入しエネルギーホメオスタシスを制御する方法論を確立したい。これらを通して、神経系制御による糖/脂質調節機構を修正することによりエネルギー代謝制御の適正化を図ることを目指し研究を続ける。このメタボリックシンドロームにおけるインスリン抵抗性発症の重要な因子といえる糖/脂質代謝調節異常を、神経生理学といった新しい制御機構を切り口として解明する。

3. 研究の方法

情報発信臓器として肝臓を選択し、*Carbohydrate-lipid imbalance* のモデルで考察する。a) 肝内糖代謝亢進状態のモデルとして、糖質 (glycogen) 代謝亢進系である CMV-Glycogen synthase 2 adenovirus モデル、CMV promoter TFE3 adenovirus を用いて、それと対照的に肝内糖代謝が低下している状態のモデルとして si Glycogen synthase 2 adenovirus にて評価し、b) 肝内脂質過剰状態のモデルとして高度な脂肪肝を呈する PEPCK promoter SREBP-1a transgenic/ CMV promoter SREBP-1a adenovirus を用いる。これら肝臓の各代謝条件における各種代謝臓器の応答を遺伝子工学的手法を用いて評価していく。

4. 研究成果

飢餓時において生体は炭水化物を初期に利用し、のちに脂質をエネルギーとして恒常性を維持する。本研究にて、肝内多糖貯蔵促進系 Glycogen synthase2 (Gys2)・TFE3 遺伝子過剰発現、そして Glycogen phosphorase (Pygl) RNAi により脂肪分解が抑制され、多糖貯蔵抑制系 Gys2 RNAi により脂肪分解がそれぞれ Hepato-vagus Nerve pathway にて促進され

ることが確認された。これらデータから、肝内の貯蔵多糖系エネルギー合成/分解を感受した末梢神経が“神経性飢餓シグナル”を発信し、中枢神経にて情報統合し、代謝臓器である脂肪組織における脂肪分解を制御するメカニズムの存在が推測された。インスリン抵抗性を形成に重要な Carbohydrate-Lipid imbalance 発現機構として“Liver-Brain-adipose axis”というべき神経性エネルギーネットワークが存在することが本研究から明らかにされた。特に糖・脂質エネルギー代謝を考察する上で、飢餓状態においてこの神経性ネットワークが鍵となっていることを見出した。生体は飢餓時において貯蔵重合多糖を初期に利用し、のちに脂質をエネルギーとして恒常性を維持する。その主要制御系として、肝臓内の糖代謝に応じた神経性代謝情報が中枢神経を經由し脂肪分解・脂肪酸遊離を誘導する一連の神経経路が存在することが明らかとなった。

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5件)

1: Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takenoya F, Izumida Y, Kim H, Iizuka Y, Matsumoto A, Okabe M, Kimura A, Suzuki M, Yamanaka S, Shioda S. Autonomic nervous system-mediated effects of galanin-like peptide on lipid metabolism in liver and adipose tissue. *Sci Rep.* 2016 Feb 19;6:21481. doi: 10.1038/srep21481. PubMed PMID: 26892462; PubMed Central PMCID: PMC4759810.

2: Fujishiro M, Izumida Y, Takemiya S, Kuwano Y, Takamoto I, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T. A case of insulin allergy successfully managed using multihexamer-forming insulin degludec combined with liraglutide. *Diabet Med.* 2015 Oct 20. doi: 10.1111/dme.12998. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26485621.

3: Shikama A, Shinozaki H, Takeuchi Y, Matsuzaka T, Aita Y, Murayama T, Sawada Y, Piao X, Toya N, Oya Y, Takarada A, Masuda Y, Nishi M, Kubota M, Izumida Y, Nakagawa Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Yamada N, Shimano H, Yahagi N. Identification of human ELOVL5 enhancer regions controlled by SREBP. *Biochem Biophys Res*

Commun. 2015 Oct 2;465(4):857-63. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.08.101. Epub 2015 Aug 28. PubMed PMID: 26321664.

4: Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Niiijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H. Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. Nat Commun. 2013;4:2316. doi: 10.1038/ncomms3316. Erratum in: Nat Commun. 2013;4:2930. PubMed PMID: 23939267; PubMed Central PMCID: PMC3753545.

5: Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Kubota M, Masuda Y, Taira Y, Okazaki S, Iizuka Y, Yahagi N, Ohashi K, Yoshida H, Yanai H, Tada N, Gotoda T, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H. Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene. J Atheroscler Thromb. 2013;20(5):481-93. Epub 2013 Mar 7. PubMed PMID: 23470567.

〔学会発表〕(計17件)

1:第56回日本糖尿病学会年次学術集会(2013年5月 熊本)

泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、志鎌明人、宝田亜矢子、高梨幹生、高瀬暁、岡崎佐智子、飯塚陽子、岡崎啓明、塩田清二、位高啓史、片岡一則、新島旭、片桐秀樹、岡芳知、山田信博、島野仁、門脇孝:「飢餓において神経が肝の貯蔵グリコーゲン減少を感知して脂肪酸系エネルギー利用を促す」

2:第56回日本糖尿病学会年次学術集会(2013年5月 熊本)

久保田みどり、矢作直也、武内謙憲、松坂賢、中川嘉、西真貴子、泉田欣彦、飯塚陽子、山田信博、島野仁、門脇孝:「脂肪細胞のインスリン抵抗性におけるp21 WAF1/CIP1の関与の分子機構」

3:第56回日本糖尿病学会年次学術集会(2013年5月 熊本)

志鎌明人、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、宝田亜矢子、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、松坂賢、中川嘉、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、鈴木浩明、山田信博、門脇孝、島野仁:

「apoE 遺伝子プロモーターのTFEL scan 解析」

4:第56回日本糖尿病学会年次学術集会(2013年5月 熊本)

高瀬暁、大須賀淳一、藤田逸人、原一雄、関谷元博、五十嵐正樹、高梨幹生、武内謙憲、泉田欣彦、太田啓介、熊谷真義、西真貴子、久保田みどり、升田紫、平美乃、岡崎佐智子、飯塚陽子、矢作直也、大橋健、吉田博、柳内秀勝、多田紀夫、後藤田貴也、石橋俊、岡崎啓明、門脇孝:「Apolipoprotein C-Deficiency with No Rare Variant in the APOC2 Gene」

5:第56回日本糖尿病学会年次学術集会(2013年5月 熊本)

武内謙憲、矢作直也、西真貴子、志鎌明人、宝田亜矢子、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、山本隆史、石井清朗、松坂賢、中川嘉、位高啓史、片岡一則、永井良三、山田信博、門脇孝、島野仁:「KLF15の新機能-糖代謝と脂質代謝の新たな接点」

6:第56回日本糖尿病学会年次学術集会(2013年5月 熊本)

西真貴子、矢作直也、武内謙憲、志鎌明人、宝田明子、松坂賢、石川清朗、中川嘉、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、飯塚陽子、山田信博、島野仁、門脇孝:「脂肪組織におけるin vivo Ad-luc法によるfatty acid synthaseのプロモーター解析」

7:第56回日本糖尿病学会年次学術集会(2013年5月 熊本)

升田紫、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、久保田みどり、泉田欣彦、飯塚陽子、位高啓史、片岡一則、山田信博、島野仁、門脇孝:「多価不飽和脂肪酸(PUFA)によるSREBP-1特異的な抑制機序の解明」

8:第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2013年7月 東京)

泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、志鎌明人、宝田亜矢子、片桐秀樹、山田信博、島野仁、門脇孝:「飢餓において神経が肝の貯蔵グリコーゲン減少を感知して脂肪酸系エネルギー利用を促す」

9:第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2013年7月 東京)

久保田みどり、矢作直也、武内謙憲、志鎌明人、松坂賢、中川嘉、升田紫、西真貴子、泉田欣彦、飯塚陽子、山田信博、島野仁、門脇孝:「細胞周期調節因子p21WAF1/CIP1による糖代謝制御機構の解明」

10:第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2013年7月 東京)

武内謙憲、矢作直也、西真貴子、志鎌明人、宝田垂矢子、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、松坂賢、中川嘉、山田信博、門脇孝、島野仁：「KLF15 の新機能-糖代謝と脂質代謝の新たな接点」

11：第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2013 年 7 月 東京)

西真貴子、矢作直也、武内謙憲、志鎌明人、松坂賢、中川嘉、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、飯塚陽子、山田信博、島野仁、門脇孝：「脂肪組織における in vivo Ad-luc 法による fatty acid synthase のプロモーター解析」

12：第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2013 年 7 月 東京)

升田紫、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、久保田みどり、泉田欣彦、飯塚陽子、位高啓史、片岡一則、山田信博、島野仁、門脇孝：「多価不飽和脂肪酸 (PUFA) による SREBP-1 特異的な抑制機序の解明」

13：第 34 回日本肥満学会年次学術集会(2013 年 10 月 東京)

泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、志鎌明人、宝田垂矢子、高梨幹生、高瀬暁、岡崎佐智子、飯塚陽子、岡崎啓明、塩田清二、片桐秀樹、岡芳知、山田信博、島野仁、門脇孝：「飢餓において神経が肝の貯蔵グリコーゲン減少を感知して脂肪酸系エネルギー利用を促す」

14：第 34 回日本肥満学会年次学術集会(2013 年 10 月 東京)

久保田みどり、矢作直也、武内謙憲、志鎌明人、松坂賢、中川嘉、升田紫、西真貴子、泉田欣彦、飯塚陽子、山田信博、島野仁、門脇孝：「脂肪細胞のインスリン抵抗性における p21 WAF1/CIP1 の関与の分子機構の解明」

15：

第 51 回日本臨床分子医学会学術集会 (2014 年 4 月 東京)

泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、志鎌明人、宝田垂矢子、高梨幹生、高瀬暁、岡崎佐智子、飯塚陽子、岡崎啓明、塩田清二、位高啓史、片岡一則、新島旭、片桐秀樹、山田信博、島野仁、門脇孝：「飢餓において神経が肝貯蔵グリコーゲン減少を感知して脂肪酸系エネルギー利用を促す」

16：第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会(2014 年 5 月 大阪 招聘講演 シンポジウム)

泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、志鎌明人、宝田垂矢子、高梨幹生、高瀬暁、岡崎佐智子、飯塚陽子、岡崎啓明、塩田清二、位高啓史、片岡

一則、新島旭、片桐秀樹、山田信博、島野仁、門脇孝：「糖と脂質 - 神経によるエネルギー供給源の新たなスイッチング・メカニズム」

〔図書〕(計 4 件)

泉田欣彦：肝内グリコーゲンセンサーと脂肪分解をつなぐ神経性飢餓応答。最新医学第 70 巻第 10 号、2015.10

泉田欣彦：飢餓応答を制御する肝グリコーゲンセンサーの探索～新しい代謝制御へのプロローグ～。BIO Clinica 30 巻 14 号 1428-1431, 2015.12

泉田欣彦：肝臓グリコーゲンから脂肪分解への中枢性シグナリング - 神経による糖質と脂質エネルギーの選択。糖尿病学 2014:23, 2014

泉田欣彦：糖と脂質 - 神経によるエネルギー供給源の新たなスイッチング・メカニズム。DIABETES UPDATE 3(3)50, 2014

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

泉田欣彦 (Izumida Yoshihiko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80384410

(2) 研究分担者

矢作直也 (Yahagi Naoya)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：60420246

(3)連携研究者 ()

研究者番号：