

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860735

研究課題名(和文) 褐色脂肪組織における熱産生抑制につながる自律神経ネットワーク

研究課題名(英文) The roles of the autonomic nervous system in the control of energy metabolism

研究代表者

突田 壮平 (TSUKITA, SOHEI)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：30623160

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)：マウスの肝臓選択的にグルコキナーゼを過剰発現させたところ、褐色脂肪組織(BAT)熱産生が抑制されるとともに、安静時の心拍数低下を認めた。このマウスでは、BAT交感神経や心臓交感神経の活性制御に重要な神経核である延髄吻側縫線核の神経活性低下を認めた。この結果は、肝糖代謝の変化がBAT熱産生および心拍を制御することを示すものであり、その共通の機序として延髄吻側縫線核の活性低下の関与が考えられた。以上より、肝臓と心臓との新たな臓器間神経ネットワーク機構を見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：We have found that hepatic activation of glucose metabolism by glucokinase overexpression induced reduction in resting heart rate. Hepatic glucokinase-induced afferent vagal signal suppressed the neuronal activity of the rostral raphe pallidus (rRPa), which controls cardiac sympathetic nerve activity. Thus, this liver-to-heart interaction is mediated by a neuronal pathway consisting of hepatic vagal afferent, rRPa and cardiac sympathetic efferent. This neuronal relay may act as a protective mechanism against leptin-induced tachycardia and hypertension.

研究分野：医歯薬学

キーワード：肥満 自律神経 エネルギー代謝 肝糖代謝 褐色脂肪組織 心臓

1. 研究開始当初の背景

個体には内的・外的負荷に対応し生体恒常性を安定的に維持するしくみ、いわゆる恒常性維持システムが備わっており、体重もこの働きにより安定的に維持されていると考えられている。一方、飽食の現代において肥満人口が増加の一途をたどっていることから、過剰なエネルギー負荷は体重の恒常性維持システムを容易に凌駕し、脂肪蓄積・体重増加につながりうるとも考えられるが、その詳細に関しては不明な点が多い。

研究代表者は、栄養過剰の際、早期から肝糖代謝の律速酵素であるグルコキナーゼの発現が上昇すること、このグルコキナーゼ発現増加に端を発する肝糖代謝の変化が、褐色脂肪組織での熱産生を抑制することを見出し、さらにこの肝臓と褐色脂肪組織との臓器連関は肝迷走神経求心路および交感神経遠心路を含む自律神経ネットワークを介することを明らかにした (Cell Metab 2012)。この機構は、栄養過剰時に脂肪蓄積・体重増加が生じるメカニズムの一端と考えられるが、肝糖代謝の変化がどのような分子機構を介し自律神経の活動を変化させるのかは不明である。

2. 研究の目的

本研究は、上述の独自の成果をもとに、栄養過剰条件において体重の恒常性が破綻する(体重が増加する)メカニズムを解明することで、肥満症の病態解明さらには肥満治療・治療薬開発へと展開するための基盤となる研究を遂行することを目的とする。

3. 研究の方法

組み換えアデノウイルスによる遺伝子導入法を用いて、マウスの肝臓選択的に解糖系の律速酵素であるグルコキナーゼを過剰発現させる。この肝糖代謝が亢進したモデルマウスを用いて以下の検討を行う。

(1) 肝臓と褐色脂肪組織との臓器連関に介在する分子機構の解析

(2) 自律神経活動に与える影響の解析

4. 研究成果

(1) 肝臓と褐色脂肪組織との臓器連関に介在する分子機構の解析

DNA マイクロアレイを用いた肝臓の遺伝子発現解析では、有意な発現変化を示した遺伝子が相当数認められた。グルコキナーゼを過剰発現させたマウスでは、対照マウスと比較して肝臓における解糖系、グリコーゲン合成および脂肪酸合成に関わる酵素群の遺伝子発現の有意な上昇が確認された。この結果は、グルコキナーゼを過剰発現させたマウスで認めた肝グリコーゲンおよび中性脂肪含量の増加を説明し得る結果であった。一方、糖脂質代謝に関わる転写共役因子 (PPARG, PGC-1a/b, SREBPs, FOXO 等) に有意な変化は認められなかった。現在、有意な発現変化を

示した遺伝子群の中から、肝臓・褐色脂肪組織の連関経路を刺激する候補分子のスクリーニングを継続中であり、得られた候補分子をアデノウイルス遺伝子導入法により肝臓選択的に発現させたのち、褐色脂肪組織を含め自律神経支配下にある諸臓器の解析を行っている。

(2) 自律神経活動に与える影響の解析

肝臓選択的にグルコキナーゼを過剰発現させたマウスでは、褐色脂肪組織 (BAT) において、脂肪滴の肥大化、UCP1 など熱産生関連遺伝子の発現抑制、Norepinephrine turnover rate 低下が生じるなど、BAT 交感神経活性の低下を認めた。交感神経活性の低下が、BAT 特異的に生じる変化であるか、あるいはその他の自律神経支配下の臓器・組織にも生じる変化であるかを検討した。

・心血管系の検討

肝臓選択的にグルコキナーゼを過剰発現させたマウスにおいて、非観血式血圧測定器を用いて安静時の心拍数・血圧測定を行ったところ、対照マウスと比較して有意な心拍数低下を認めた。血圧は有意ではないが低い傾向を認めた。延髄吻側縫線核は、BAT 活性制御に重要な交感神経プレモーターニューロンが存在することや、心臓交感神経の活性制御に重要であることが報告されている。延髄縫線核における c-fos 陽性細胞数や c-fos mRNA の定量を行ったところ、対照マウスと比較して有意な低下を認めた。この結果は、肝糖代謝の変化が BAT 熱産生および心臓自律神経の活動を制御することを示すものであり、その共通の機序として延髄吻側縫線核の活性低下の関与が考えられた。以上より、自律神経系を介した肝臓と心臓との新たな臓器間相互作用を見出すことができた。

・内蔵脂肪の検討

肝臓選択的にグルコキナーゼを過剰発現させたマウスでは、その発現量依存的に内蔵脂肪重量と血中レプチン濃度の増加を認めた。内蔵脂肪組織における脂肪分解・合成に関わる遺伝子の発現量は、対照マウスと比較して有意な変化は認めなかった。一方、肝臓選択的にグルコキナーゼを過剰発現させたマウスでは、対照マウスと比較して適応熱産生反応の有意な低下と、基礎代謝の低下傾向を認めた。以上より、肝臓選択的にグルコキナーゼを過剰発現させたマウスで認めた内蔵脂肪重量の増加は、エネルギー消費の低下に起因する二次的変化であると考えられた。

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 4 件)

1. Noda K, Nakajima S, Godo S, Saito H,

- Ikeda S, Shimizu T, Enkhjargal B, Fukumoto Y, Tsukita S, Yamada T, Katagiri H, Shimokawa H. Rho-Kinase Inhibition Ameliorates Metabolic Disorders through Activation of AMPK Pathway in Mice. PLoS One. 9:e110446, 2014. 査読有
2. Kodama S, Yamada T, Imai J, Sawada S, Takahashi K, Tsukita S, Kaneko K, Uno K, Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Simultaneous Copy Number Losses within Multiple Subtelomeric Regions in Early-Onset Type2 Diabetes Mellitus. PLoS One. 9: e88602, 2014. 査読有
 3. Yamada T, Tsukita S, Katagiri H. Identification of a novel interorgan mechanism favoring energy storage in overnutrition. Adipocyte. 2: 281-4, 2013. 査読有
 4. 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. 304(3):E301-9, 2013. 査読有

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 第 52 回日本糖尿病学会東北地方会 2014 年 11 月 8 日、仙台国際センター(宮城)) ITP とバセドウ病に 1 型糖尿病を合併した多腺性自己免疫症候群(APS)3 型の 1 例. 橋本麻美子、突田 壮平、黒澤 聡子、児玉慎二郎、白井 勇太、宗像佑一郎、本藏理恵子、澤田正二郎、今井 淳太、山田 哲也、片桐 秀樹
2. 第 52 回日本糖尿病学会東北地方会 2014 年 11 月 8 日、仙台国際センター(宮城))抗 GAD 抗体関連小脳失調症の経過

中に 1 型糖尿病を発症した 1 例. 金子 礼、突田 壮平、白井 勇太、宗像佑一郎、黒澤 聡子、澤田正二郎、今井 淳太、三須 建郎、山田 哲也、片桐 秀樹

3. 第 52 回日本糖尿病学会東北地方会 2014 年 11 月 8 日、仙台国際センター(宮城)) インスリン抗体陽性が契機で 1 型糖尿病が疑われた一例. 高橋 広延、突田 壮平、黒澤 聡子、児玉慎二郎、橋本麻美子、大方香菜子、澤田正二郎、今井 淳太、山田 哲也、片桐 秀樹
4. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 2014 年 5 月 22 日-24 日、大阪国際会議場(大阪)) 糖尿病合併高度肥満に対する肥満外科治療 1 年後の CGM で捉えた血糖プロフィール. 澤田 正二郎、石垣 泰、近藤 敬一、鴫田 藍、佐竹 千尋、高橋 圭、突田 壮平、金子 慶三、宇野 健司、今井 淳太、山田 哲也、田中 直樹、内藤 剛、片桐 秀樹
5. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 2014 年 5 月 22 日-24 日、大阪国際会議場(大阪)) 肝糖新生における小胞体ストレス関連因子 CHOP の役割. 鈴木 亨、高 俊弘、石垣 泰、澤田 正二郎、近藤 敬一、本間 緑、高橋 圭、突田 壮平、金子 慶三、宇野 健司、今井 淳太、山田 哲也、片桐 秀樹
6. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 2014 年 5 月 22 日-24 日、大阪国際会議場(大阪)) 複数のサブテロメア領域に同時に認められる若年発症 2 型糖尿病患者の高頻度コピー数欠失. 児玉 慎二郎、山田 哲也、高橋 圭、突田 壮平、金子 慶三、宇野 健司、澤田 正二郎、今井 淳太、石垣 泰、岡 芳知、片桐 秀樹
7. 第 87 回日本内分泌学会学術総会 2014 年 4 月 24 日-26 日、福岡国際会議場・

福岡サンパレス（福岡）慢性ストレスは視床下部視交叉上核を介さずに肝臓の時計・代謝関連遺伝子の日内発現様式を変調させる。高橋圭、山田哲也、突田壮平、白井勇太、宗像祐一郎、児玉慎二郎、浅井洋一郎、梶澤貴志、千葉弓子、金子慶三、宇野健司、澤田正二郎、今井淳太、片桐秀樹

8. 第34回日本肥満学会 2013年10月11日-12日、東京国際フォーラム（東京）肝GKによるBAT熱産生低下が個体のエネルギー代謝に及ぼす効果は飼育温度に影響される。突田壮平、山田哲也、宇野健司、高橋圭、金子慶三、白井勇太、宗像祐一郎、児玉慎二郎、浅井洋一郎、梶澤貴志、千葉弓子、澤田正二郎、長谷川豊、今井淳太、石垣泰、片桐秀樹

〔図書〕（計 4 件）

1. 突田壮平、山田哲也、片桐秀樹、特集 ホルモン作用と臓器相関、（分担題目）臓器間神経ネットワークによるエネルギー代謝調節機構、内分泌・糖尿病・代謝内科、38(1): 9-13, 2014
2. 突田壮平、山田哲也、片桐秀樹、特集 糖尿病発症における臓器の役割、（分担題目）臓器連関、糖尿病、56(7) : 427-9, 2013
3. 突田壮平、山田哲也、片桐秀樹、自律神経系ネットワークを介した肝臓 - 褐色脂肪組織連関によるエネルギー代謝調節機構、DIABETES JOURNAL, 41(4): 138-145, 2013
4. 突田壮平、山田哲也、片桐秀樹、特集 インスリン感受性、エネルギー代謝制御の新規モディファイヤー、（分担題目）肝グルコキナーゼによるエネルギー代謝制御、内分泌・糖尿病・代謝内科、37(6): 593-599, 2013

6. 研究組織
(1)研究代表者

突田壮平 (TSUKITA, SOHEI)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：30623160