

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所属	東北大学病院糖尿病代謝科
氏名	突田壮平
研究テーマ	臓器連関に基づいたメタボリックシンドロームの病態解明と治療法開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

研究目的: 申請者は、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し、これに端を発する肝糖代謝の変化が、褐色脂肪組織(BAT)での熱産生を抑制することを見出した。さらにこの肝臓とBAT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 Tsukita et al) (図)。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。これら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)メカニズムや、肥満症の病態解明を試みた。

研究手法: 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グルコキナーゼを過剰発現させた。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った。

(1) 肝臓とBAT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

研究成果

(1) 肝臓とBAT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(PPAR γ , PGC-1 α/β , SREBPs, FOXO 等)に有意な変化は認められなかった。現在、発現変化を示した遺伝子群の中から、肝臓・BAT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、BAT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は、対照マウスと比較して、有意な安静時心拍数の低下を認めた。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(rRPa)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。rRPa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rRPa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(図)。

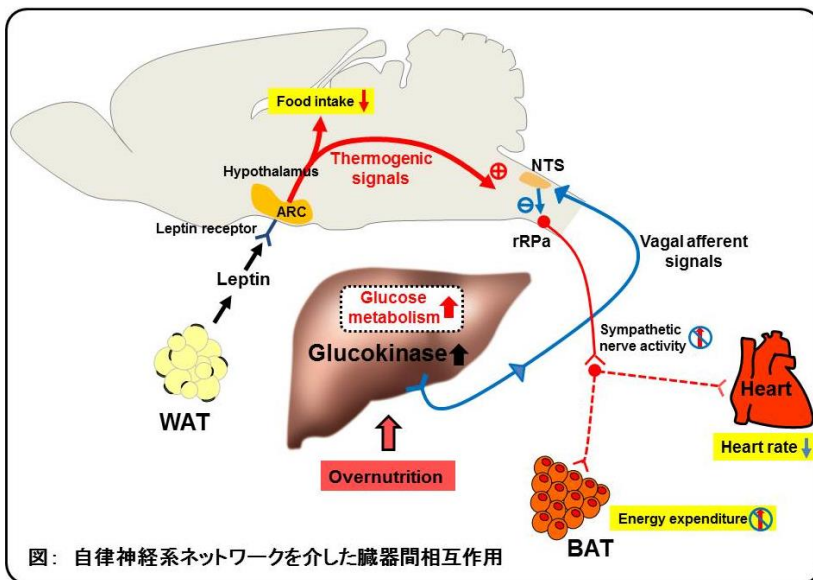


図: 自律神経系ネットワークを介した臓器間相互作用

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		