

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく
最適医療実現のための技術創出」

平成 24 年度採択研究代表者

H24 年度 実績報告

片桐 秀樹

東北大学大学院医学系研究科・教授

代謝疾患克服のための臓器間ネットワーク機構の統合的機能解明

§1. 研究実施体制

(1)「片桐」グループ

- ① 研究代表者: 片桐 秀樹 (東北大学、教授)
- ② 研究項目
 - ・臓器間ネットワーク機構の時間的空間的機能解析
 - ・新規の臓器間ネットワークの探索
 - ・ヒトにおける臓器間神経ネットワークの役割の解明
 - ・臓器間ネットワークに作用する化合物の探索

(2)「和田」グループ

- ① 主たる共同研究者: 和田 圭司 ((独)国立精神・神経医療研究センター、部長)
- ② 研究項目
 - ・臓器間代謝情報ネットワークを制御する中枢メカニズムの解明

(3)「上野」グループ

- ① 主たる共同研究者: 上野 義之 (山形大学、教授)
- ② 研究項目
 - ・ヒトにおける肝からの臓器間神経ネットワークの役割の解明

§ 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

個体レベルでの糖代謝やエネルギー代謝の恒常性の維持は、一種類の細胞や一つの臓器が担っているわけではなく、全身の臓器がそれぞれの代謝状況を相互に伝達し協調させてこそ成り立つものであり、そのためには、臓器間代謝情報ネットワークが必要である。我々はこれらの役割を担うと考えられる複数の求心性・遠心性の神経シグナル経路を発見し、全身での代謝調節における意義を提唱した。本研究では、これらの臓器間神経ネットワークによる代謝情報伝達と制御に関する統合的機能解明を行っている。

片桐グループ:

従来から、過栄養の際には、レプチンなどの液性因子シグナルに対するフィードバック機構として働き、エネルギー代謝(=体重)の恒常性維持に重要な役割を果たしていることが知られていた。しかし、このようなメカニズムが問題なく機能していれば、体重増加自体が起こらないはずである。一方で、現代の爆発的な肥満者の増加を考えると、これらの恒常性維持機構に相反するシステムを体が備えている可能性が想起される。片桐チームは、この一端を説明しうる新たな肝臓からの臓器間神経ネットワークを見出した¹⁾。エネルギー摂取の増加により、肝でのグルコキナーゼ発現上昇が生じ肝において糖代謝が亢進すると、褐色脂肪組織での UCP1(uncoupling protein-1)など熱産生関連遺伝子の発現が低下し、適応熱産生が抑制されることを見出した。さらに、この肝-褐色脂肪組織の臓器間連関を仲介する、肝からの求心性迷走神経→中枢神経→褐色脂肪組織への交換神経という臓器間神経ネットワークを解明することに成功した。このシステムはエネルギー摂取増加に呼応するエネルギー消費の低下を司っており、その観点からは個体レベルでの節約機構と考えられる。進化の過程で食事を満足に得ることのできなかつた時代には生存に有利に働いたと考えられるこのシステムは、皮肉にも飽食の現代において、肥満に舵を切るメカニズムとして働いていると想定される。さらに、このシステムの働きの違いが、肥満のなりやすさに関するマウスの系統間の違いをも説明しうる事が明らかとなった¹⁾。

また、精神的ストレスが肝臓の時計遺伝子や代謝関連遺伝子の日内発現様式を変調させることを世界に先駆けて見出した。この過程にはグルココルチコイドレベルの上昇(おそらくは視床下部-下垂体-副腎系の活性化による)が関与していると考えられた²⁾。これは液性因子を介する臓器間相互作用ではあるが、臓器間神経ネットワークにおいて重要な働きを担う脳の代謝中枢機能に対し、精神的ストレス等による高次脳活動が影響を与えることが示された。

和田グループ:

求心性迷走神経肝臓枝の脳への入力部位とそこでのニューロンサーキット特定を目的として実験を行った。①マウス肝門脈への神経トレーサー(cholera toxin B-subunit—Horseradish peroxidase 等)注入と免疫組織化学的検討。②文献的には肝臓からの求心性迷走神経の投射

先と予想されている脳幹孤束核ニューロンの電気生理学的性質の検討(脳スライスパッチクランプ法)。③遠心性迷走神経の起始核である迷走神経背側核の大型ニューロンからの同様な検討。④除迷走神経マウスの作製、等に着手した。

上野グループ:

ヒト肝臓での脳シグナルの関与をヒト代謝性肝疾患で検証するために、肝病理組織を用いた検討のための基礎条件の設定を検討した。①マウス肝組織を用いて、病理組織(パラフィン切片)からの核酸の抽出法と、その品質検証と実際の分子の発現を細胞生物学的手法と、免疫組織化学的検討にておこなった。②一部の分子の肝実質での発現を認めたため、全身的なレベルとの関連を主に ELISA 法にて検討した。③代謝性肝疾患(非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)および非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、そして非アルコール性脂肪性肝硬変のデータベース作り④住民データでのコホート解析に向けての法令遵守のための課題の抽出等に着手した。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

1. Tsukita, Sohei; Yamada, Tetsuya; Uno, Kenji; Takahashi, Kei; Kaneko, Keizo; Ishigaki, Yasushi; Imai, Junta; Hasegawa, Yutaka; Sawada, Shojiro; Ishihara, Hisamitsu; Oka, Yoshitomo; Katagiri, Hideki. Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metab.* 2012, 16(6), p. 825-832. (DOI: 10.1016/j.cmet.2012.11.006)
2. Takahashi, Kei; Yamada, Tetsuya; Tsukita, Sohei; Kaneko, Keizo; Shirai, Yuta; Munakata, Yuichiro; Ishigaki, Yasushi; Imai, Junta; Uno, Kenji; Hasegawa, Yutaka; Sawada, Shojiro; Oka, Yoshitomo; Katagiri, Hideki. Chronic mild stress alters circadian expressions of molecular clock genes in the liver. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013, 304(3), p. E301-E309. (DOI: 10.1152/ajpendo.00388.2012)