

「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」

H25 年度
実績報告

平成 24 年度採択研究代表者

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 (東北大学大学院医学系研究科、教授)

②研究項目

- ・肝からの新規臓器間ネットワークの探索
- ・求心性神経発現受容体の網羅的解析とクローニング
- ・液性因子と神経シグナルの相互作用の検討
- ・ヒト病理組織を用いた臓器間ネットワークシステムの検証

(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神経研究所、部長)

② 研究項目

- ・肝門脈へのアミノ酸注入に応答する脳領域の探索
- ・食餌で摂取する不飽和脂肪酸による情動記憶制御機構の発見
- ・幼若期ストレスホルモン曝露による思春期での中枢変化

(3)「上野」グループ

① 主たる共同研究者: 上野 義之 (山形大学医学部、教授)

② 研究項目

- ・免疫組織染色
- ・ELISA 法による血清分子の定量
- ・定量的 RT-PCR 法による肝組織中 mRNA の定量

§ 2. 研究実施の概要

ヒトを初めとする多臓器生物の代謝は、一つの臓器がそれぞれ独立してばらばらに行っているのではなく、全身の各臓器が協調し連携しあいながら行っているものと考えられます。特に、糖代謝やエネルギー代謝は、その乱れが糖尿病や肥満などの一般に広く認められる疾患発症につながることから、それぞれの代謝調節、代謝恒常性維持機構の解明は、疾患の病態を解明し、その予防・治療につなげる点からも重要と考えられます。しかし、このような臓器が連関しあって適切な代謝状況を作り出すメカニズムは明らかになっていませんでした。本研究チームは、このメカニズムに全身を張り巡らされた神経系が大きな役割を果たしていることを明らかとしてきました。たとえば、肝臓から発せられる神経シグナルが、脳を経由して膵ランゲルハンス島や褐色・白色脂肪組織などに働いて、インスリン分泌細胞の増殖や基礎代謝の調節・脂肪蓄積量の調節などを起こしていることを発見しています。そこで、本研究では、これらの臓器を結ぶ神経ネットワーク機構について、その詳細なメカニズムの解明や疾患治療法の開発を目指した研究を展開しています。

まず一つ目は、どのような分子メカニズムで肝臓などの臓器の代謝情報が神経に伝えられるかの検討です。現在、このメカニズムを解明すべく、代謝の変化を生じさせた肝臓の細胞を用い、遺伝子の発現やタンパクの合成、分泌物質の増加などを指標に網羅的な解析を進めています。また、ターゲットとなる神経細胞における受容体発現をもとにした検討も進め、本年度にそのプロファイルを作成しました。この検討が進むことで、代謝の変化を経ずとも、神経シグナルを調節して多臓器に影響を与える新たな治療法の開発につながるものと期待しています。

次にその情報がどのように脳で受容され適切に処理されて全身の臓器に命令が伝えられるか、ということについての解明を進めています。この研究には、研究グループに脳科学の専門チームが加わり、代謝の専門家と共同・融合して研究を進めることで、個体全身の代謝調節にかかわる中枢神経機能という、これまで全く明らかにされてこなかった新しい脳機能を解明することを目指しています。本年度は、これらの情報処理に重要と考えられる部位の同定を行いました。この検討は、新しい脳科学の学問分野の開拓および脳機能への介入による糖尿病・肥満の診断や新規治療法開発につながることを期待されます。

さらに、これらの臓器間神経ネットワーク機構は、当研究グループがこれまでに解明した以外にも、さらに多くのシステムが体の中に備わっていることが想定されます。また、これらのシステムは、ホルモンなどの液性因子のシステムと相互に影響しあうことにより、全身での代謝調節の多様性や適合性を生み出していると考えられます。そこで、本研究では、様々な実験系を用いて、新たな臓器間ネットワーク機構の解明を目指した研究を進めるとともに、相互作用についても検討を進め、本年度は、レプチンによるホルモンシグナルと迷走神経求心路からの神経シグナルとの脳内での相互作用を解明しました。

これらの臓器間ネットワークが実際にヒトでも働いているのかの解明として、患者さんから得られた病理組織を用いて、「臓器間神経ネットワーク」が肝臓で働いているときの、その働き方の目安としてどんなものが一番良い目安となるかということを見いだすための基礎的な検討を行いました。具体的には、自律神経が働いているときには、神経末端から様々な分子が放出されますが、肝臓という末梢臓器でどのような分子をみていくことが最も正確に「臓器間神経ネットワーク」を評価する

上で適切かということについて、主に免疫染色という手法を用いて検討しました。その他にもその分子の発現を調整している mRNA を組織学的に評価する方法についても基礎検討を行いました。

今後はこれらのそれぞれの検討をさらに進めるとともに、臓器間ネットワークを制御する手法の開発に向けての研究も開始する予定です。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Izumida, Yoshihiko; Yahagi, Naoya; Takeuchi, Yoshinori; Nishi, Makiko; Shikama, Akito; Takarada, Ayako; Masuda, Yukari; Kubota, Midori; Matsuzaka, Takashi; Nakagawa, Yoshimi; Iizuka, Yoko; Itaka, Keiji; Kataoka, Kazunori; Shioda, Seiji; Nijima, Akira; Yamada, Tetsuya; Katagiri, Hideki; Nagai, Ryozi; Yamada, Nobuhiro; Kadowaki, Takashi; Shimano, Hitoshi. Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nat. Commun.* 2013, 4, 2316. (DOI: 10.1038/ncomms3316)
2. Kondo, Keiichi; Ishigaki, Yasushi; Gao, Junhong; Yamada, Tetsuya; Imai, Junta; Sawada, Shojiro; Muto, Akihiko; Oka, Yoshitomo; Igarashi, Kazuhiko; Katagiri, Hideki. Bach1 deficiency protects pancreatic beta-cells from oxidative stress injury. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013, 305(5), E641-E648. (DOI: 10.1152/ajpendo.00120.2013)
3. Yamada, Daisuke; Takeo, Jiro; Koppensteiner, Peter; Wada, Keiji; Sekiguchi, Masayuki. Modulation of fear memory by dietary polyunsaturated fatty acids via cannabinoid receptors. *Neuropsychopharmacology. Advance Publication.* (DOI: 10.1038/npp.2014.32)