

「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

H26 年度  
実績報告書

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
- ・ 膵β細胞における液性因子と神経シグナルの検討
- ・ 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

- ・ 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のための実験

### (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

- ・ ヒトにおける臓器間神経ネットワークの役割の解明

## § 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、それぞれの臓器が独立してばらばらに行っているのではなく、全身の各臓器が連携しあいながら全身での協調を果たし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携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、脳を経由して腓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。

「片桐」グループでは、上記のこれまでの発見に加え、本年度も新たな臓器間ネットワーク機構を発見しました。これは肝臓でのアミノ酸代謝の変化に基づき神経ネットワークを介して個体レベルでの脂質代謝を制御する仕組みです(Uno K et al. *Nature Communications* 2015)。前年度の肝臓でのグルコキナーゼ発現誘導を端緒とし褐色脂肪組織での熱代謝を抑制につながる肝-脳-褐色脂肪の臓器間ネットワーク機構とあわせ、新たに全身の諸臓器が情報を共有して連携しながら個体レベルでの代謝制御を繰り返していることを明らかにしたものです。さらに、これらのシグナルはすべて過栄養の時に活性化するものであり、肥満の際の血圧上昇・高インスリン血症・高中性脂肪血症といったメタボリックシンドロームの主兆候や肥満になりやすさそのものにも関与することが明らかとなったことから、臓器間神経ネットワークは、肥満関連疾患の治療ターゲットとしても重要と考えられます。

「和田」グループでは「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」を最終目標とした研究を実施しています。具体的には、①肝門脈への栄養素投与により活性化する脳領域の検索、②食餌の脂肪酸組成による情動性応答のコントロールとその分子機構の解明、等を行った。②については平成 26 年度に原著論文を発表しました(Yamada D et al. *Neuropsychopharmacology* 2014)。この論文では、消化器で吸収される栄養素不飽和脂肪酸(オメガ 3 系)が脳に達し蓄積されると、脳内で過剰なシナプス伝達を抑制するメカニズムが増強され、ひいてはストレスに対する恐怖応答という行動レベルの応答(具体的には骨格筋の活動停止による「すくみ応答」)までもが抑制されることが示されました(マウスでの実験)。この結果は、末梢にもたらされた栄養素情報が、脳を介して、ストレスに対する負の全身性生体反応を和らげるというメカニズムの存在を示唆するものです。

肝臓の中には多くの神経線維がありますが、その中で自律神経は脳からあるいは脳への肝臓からの沢山の信号が入り出すことがわかっています。しかし、ヒトの疾患とどういう関係にあるかはよくわかりません。「上野」グループでは、肝臓移植の手術のように肝臓に入り出す自律神経が切断されたままになったときに神経がどうなるかを免疫染色という神経線維のみを染める技術で検討しました。その結果、肝臓移植後の長い経過により、神経線維の数は減少していくことがわか

り、このことが臓器移植のあとに糖尿病が発症しやすいことと関係する可能性を示しました。

今後はこれらの個体レベルの代謝制御機構の分子機構の解明と、それに果たす中枢神経の役割、さらにヒト肝臓で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研究を推進します。