



令和3年11月11日

短期間で肥満が誘導されるモデルマウスの作製に成功
—今後の肥満症研究に役立つ成果—

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 近年発見された脳内因子（Neurosecretory Protein GL と命名、略名 NPGL）は食欲調節などのエネルギー代謝調節に関与します。
- NPGL はマウスにおいて短期間で肥満を誘導することを明らかにしました。
- 早期肥満誘導モデル動物を作製できたことから、今後、ヒトの肥満発症メカニズムの解明や生活習慣病対策への応用が期待できます。

【概要】

広島大学大学院統合生命科学研究科の浮穴和義教授、成松勇樹・大学院生（生命医学プログラム博士課程後期1年）の研究グループは、カリフォルニア大学バークレー校（米国）との共同研究によって、エネルギー代謝調節に関わる新規脳内因子 Neurosecretory Protein GL（略名 NPGL）がマウスにおいて早期に肥満を誘導させることを見出しました。マウスを用いて、NPGL の機能解析を行った結果、NPGL は、摂食量や脂肪重量を顕著に増加させ、8週間という短期間で肥満を誘導することを明らかにしました。また、呼吸代謝や自発活動量を測定したところ、NPGL はエネルギー消費量を減少させることが分かりました。通常、肥満マウスの作製には16-20週間かかることから、今後、肥満研究推進の加速化に繋がることが期待されます。本研究成果は、国際誌「Neuroendocrinology」（Karger Publishers）にオンライン掲載されています（最新版 10月16日）。

【背景】

肥満は2型糖尿病や高血圧、高脂血症をはじめとする様々な疾患を引き起こすため、その予防・治療が重要な課題となっています。一般的に、肥満はエネルギー収支のバランスが崩れることで引き起こされることが知られています。エネルギー収支の制御中枢は脳の視床下部領域であり、神経細胞から作られる様々な伝達物質の存在や末梢からのシグナルを受け取る細胞の機能が多くの研究者によって調べられてきました。しかしながら、エネルギー代謝調節のメカニズムは非常に複雑であり、その全体像は不明なままです。その中で、浮穴教授らは、哺乳類のモデル動物であるマウスやラットの視床下部領域から過去に報告のない新しい分泌性小タンパク質（NPGL）をコードする遺伝子を見出し、食欲を惹起することを報告しています（Endocrinology 2017、eLife 2017）。今回の研究では、マウスを用い脂肪組織や呼吸代謝に着目して、解析を行いました。

【研究成果の内容】

マウスの視床下部領域で NPGL 遺伝子を過剰に発現させたところ、摂食量や脂肪重量を増加させ、8 週間という短期間で肥満を誘導することを見出しました。特に、NPGL を過剰発現させたマウスでは、摂取したカロリーあたりの体重増加量を示す飼料効率も増加していることが明らかとなりました。そこで、脂肪組織において、脂質代謝に関わる遺伝子の発現量を解析した結果、脂肪合成に関わる遺伝子の発現量が増加していました。さらに、呼吸代謝や自発活動量を測定したところ、マウスの活動期である暗期において、呼吸代謝から算出されるエネルギー消費量が減少していました。以上の結果から、NPGL は、食欲や脂質合成を高めるのみならず、エネルギー消費量を減少させることで、早期に肥満を誘導すると考えられます。この研究内容は以下の論文に詳細に示されています。

【掲載雑誌】 Neuroendocrinology

【タイトル】 Hypothalamic Overexpression of Neurosecretory Protein GL Leads to Obesity in Male C57BL/6J Mice

【著者】 Yuki Narimatsu, Eiko Iwakoshi-Ukena, Keisuke Fukumura, Kenshiro Shikano, Megumi Furumitsu, Masahiro Morishita, George E. Bentley, Lance J. Kriegsfeld, and Kazuyoshi Ukena (責任著者)

【DOI 番号】 10.1159/000518969.

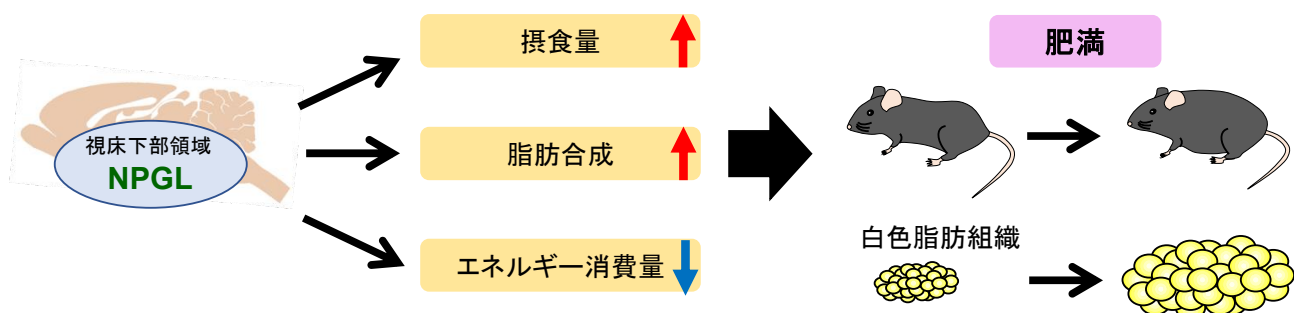
【URL】 <https://doi.org/10.1159/000518969>

【今後の展開】

通常、肥満マウスの作製には 16-20 週間かかることから、肥満研究は長期的な解析が余儀なくされてきました。しかし、今回のマウスを用いた実験の結果から、NPGL が 8 週間という短期的に肥満を誘導する新しい因子であることが分かりました。肥満はメタボリックシンドロームの発症に直結することから、本研究の成果は、ヒトの肥満防止やメタボリックシンドローム予防のための基礎研究の効率化に有用であると考えられます。具体的には NPGL の作用をブロックすることで肥満防止に役立つ可能性があります。一方、適切な脂肪蓄積は、第二次性徴の開始や生命維持に重要であり、生命活動には必要不可欠な機構でもあります。今後、脳内にある NPGL がどのように働いて末梢にある脂肪組織を肥大化するのかなどをより詳細に解明することで、人類の健康長寿の実現に大きく貢献することができると期待できます。

【参考資料】

NPGL を過剰発現させると、摂食量および脂肪合成に関わる遺伝子発現量の増加やエネルギー消費量の減少により、8 週間程度で肥満を誘導しました。



用語解説

視床下部領域：脳の中の間脳視床下部領域は、本能行動や内分泌・自律神経調節系の中核であることが知られています。視床下部の中の弓状核という脳部位には、摂食抑制因子である α -MSH や摂食促進因子であるニューロペプチド Y などが存在し、末梢からのエネルギー代謝情報を受け取りながら、摂食行動を調節していることが知られています。

【研究費支援等】

本研究成果は、科学研究費助成事業（基盤研究 B、挑戦的研究（萌芽）、国際共同研究加速基金）、三島海雲記念財団、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団などの研究費支援を受けて実施されました。

【お問い合わせ先】

| |
|---|
| 大学院統合生命科学研究科 教授 浮穴和義 Tel : 082-424-6571 FAX : 082-424-0758 E-mail : ukena*hiroshima-u.ac.jp (注: *は半角@に置き換えてください) |
|---|

発信枚数：A4版 3枚（本票含む）