



平成 29 年 8 月 16 日

新規脳内因子が過食と脂肪合成を促し肥満を引き起こすことを発見
-エネルギー代謝調節に関わる脳内基盤の解明に貢献-

【本研究成果のポイント】

- 研究代表者らが発見した脳内因子（Neurosecretory protein GL と命名、略名 NPGL）が哺乳類のモデル動物であるラットにおいて、過食や肥満に関わることを世界で初めて発見しました。
- これまでの研究では、NPGL が食欲調節に関わることまでを明らかにしていましたが、今回の研究では、食欲調節だけでなく、糖質を脂肪に変換し脂肪蓄積を促進するメカニズムに関与していることを解明しました。
- NPGL は炭水化物摂取を促すため、今後、我々ヒトでの糖質制限の科学的理解や肥満対策の創薬への応用が期待できます。

【概要】

広島大学大学院総合科学研究科の浮穴和義教授の研究グループは、米国カリフォルニア大学バークレー校、群馬大学、生理学研究所との共同研究によって、同グループが最近発見した新規脳内因子である Neurosecretory protein GL（略名 NPGL）について、ラットを用いて機能解析を行いました。その結果、以下の点を見出しました。

- ① NPGL は、高カロリー食摂餌下において過食を引き起こし、最終的には肥満に至ること。また、通常食摂餌下の摂食量がそれほど増えない場合においても、白色脂肪組織での脂肪合成を高めること。
- ② NPGL は、炭水化物の摂取量を増加させ、この炭水化物は脂肪合成の原料となること。
- ③ NPGL を産生する細胞は、インスリンに応答し、血中インスリン量が低い状態（空腹や糖尿病状態下）で NPGL の発現が上昇し、脂肪蓄積を促進すること。
※インスリンも脂肪蓄積に関わる因子として知られている。

哺乳類のラットから新しい摂食行動や脂肪蓄積を調節する脳内因子が発見されたことから、今後、ヒトの過食や肥満などのエネルギー代謝調節メカニズムの解明に繋がることが期待されます。

本研究成果は、8月11日に英国の科学誌「eLife」のオンライン版に掲載されました。

【背景】

現代社会では、過食や運動不足によって引き起こされるメタボリックシンドロームの発症が問題となっています。摂食行動やエネルギー代謝調節に関わる中枢は脳内の視床下部領域に存在し、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複雑であり、不明な事柄が多く残されています。その中で、浮穴教授らは、先行研究でニワトリやマウスの視床下部領域から過去に知られてい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ました（Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014, Endocrinology 2017）。今回の研究では、哺乳類のモデル動物であるラットを用い、NPGL の機能解析を行いました。

【研究成果の内容】

浮穴教授らは、ラットにおける NPGL の生理機能解析を行うため、前駆体遺伝子の視床下部領域での過剰発現や NPGL の脳室内投与を行った実験により、以下の点を明らかにしました。

まず、NPGL によって、高カロリー食摂餌下で顕著な摂食行動の亢進、白色脂肪組織重量の増加、体重の増加を見出しました。また、通常食摂餌下においては、摂食行動はあまり増えないにも関わらず、白色脂肪組織内での脂肪合成が上昇し、脂肪が蓄積することも発見しました。

次に、NPGL がどのような種類の食物に対する食欲を亢進させるかを調べるために、炭水化物食・脂肪食・タンパク質食を個別に自由に摂取できる状態で NPGL を投与したところ、その中でも炭水化物食の摂取が増加することを見出しました。

さらに、どのような生理的条件下で NPGL の発現が誘導されるかを調べたところ、空腹時の血中インスリン量が低下している際に NPGL の発現が上昇し、逆にインスリン量が高い際には NPGL の発現が低下することが分かりました。加えて、NPGL を産生する細胞は、インスリンに反応する能力（インスリン応答性）があることも見出しました。

以上の結果から、NPGL は摂餌により得られるグルコースを原料として脂肪合成を高め、脂肪蓄積を促すことが考えられます。一方、空腹時のインスリン濃度が低下することが引き金となり、NPGL の産生が高まり、NPGL が摂食行動を亢進し、積極的に脂肪蓄積を促すことが示唆されました。特に、高カロリー食摂餌下においては、過食が顕著に促され、肥満を早期に惹起することも分かりました。

【掲載雑誌】 eLife

【タイトル】 Neurosecretory protein GL stimulates food intake, de novo lipogenesis, and onset of obesity

【著者】 Eiko Iwakoshi-Ukena*, Kenshiro Shikano*, Kunihiro Kondo, Shusuke Taniuchi, Megumi Furumitsu, Yuta Ochi, Tsutomu Sasaki, Shiki Okamoto, George E. Bentley, Lance J. Kriegsfeld, Yasuhiko Minokoshi, and Kazuyoshi Ukena (責任著者) *同一貢献度

【DOI 番号】 10.7554/eLife.28527.

eLife 誌は、英国ウェルカムトラスト、米国ハワードヒューズ医学研究所、独国マックスプランク協会の支援により 2012 年に新しく創刊された、生命科学・医学分野を対象とした非営利のオープンアクセスジャーナルです。

【共同研究機関】 (敬称略)

広島大学大学院総合科学研究科

岩越栄子、鹿野健史朗、近藤邦裕、谷内秀輔、古満芽久美、越智祐太、浮穴和義 (研究代表者)

米国カリフォルニア大学バークレー校

George E. Bentley, Lance J. Kriegsfeld

群馬大学生体調節研究所

佐々木努

生理学研究所・総合研究大学院大学

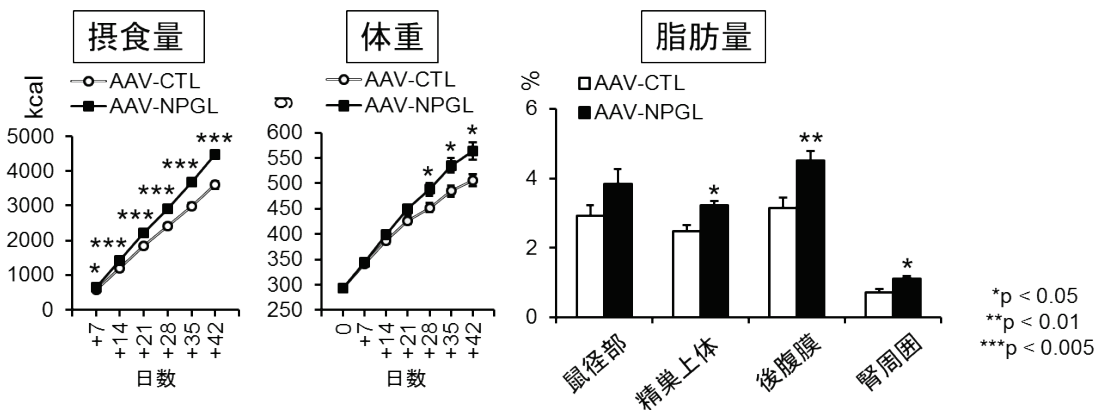
箕越靖彦、岡本土毅 (現・琉球大学)

【今後の展開】

今回のラットを用いた実験の結果から、NPGL が新しい過食及び脂肪蓄積因子であることが分かりました。過食やその結果生じる肥満は、メタボリックシンドロームの発症に結びつくことから、本研究の成果は、我々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に繋がる結果と言えます。また、近年、炭水化物の摂取を抑制することがダイエットを効率的に行うことに結び付くという糖質制限ダイエットが着目されています。ただし、無理な糖質制限は健康維持にマイナスに作用することも指摘されています。本研究により、生体内で炭水化物から脂肪合成を促す脳内因子の存在が明らかになったことから、糖質制限ダイエットのより科学的な理解に貢献できるものと考えています。

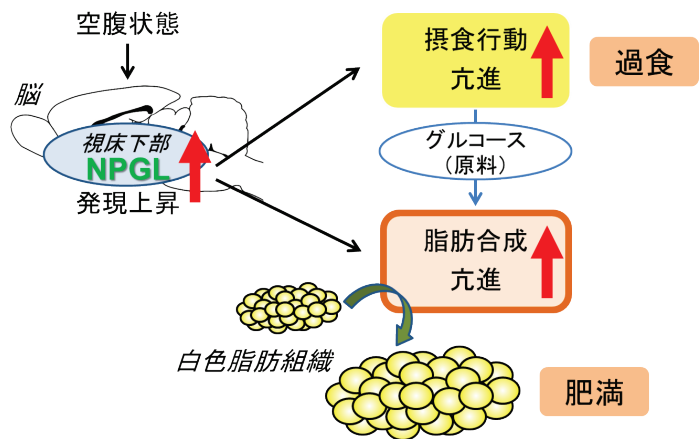
【参考資料】

ラットの脳内視床下部領域に NPGL が多く合成されるように処理すると、高カロリー食摂餌下において、摂食量が増加し過体重になることが分かりました。体重増加は脂肪量が増えたことが原因であり、早期に肥満が惹起されました。



<NPGL の作用に関するまとめ>

NPGL は、空腹時に発現が上昇し、摂食量を増加させます。その際、食餌によって得られるグルコースを原料とし白色脂肪組織中での脂肪合成を高めるため、高カロリー食摂餌下では、早期に肥満を引き起こすことが示されました。



【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。視床下部は、末梢からのエネルギー代謝情報を受け取りながら、摂食行動や脂肪蓄積量を調節していることが知られています。

白色脂肪組織：余分なエネルギーを脂肪として蓄える組織ですが、近年、レプチンやアディポネクチンなどの様々な因子を分泌する内分泌組織であることが明らかになってきています。白色脂肪組織の増加は、体重増加や肥満を生じます。

【研究費支援等】

本研究成果は、科学研究補助金（若手研究 A、基盤研究 B、基盤研究 C、新学術研究領域、国際共同研究加速基金）、農研機構・生研センター、研究助成財団の研究費支援を受けて実施されました。

また、現在、広島大学では文部科学省「研究大学強化促進事業 RU」の取り組みとして広島大学インキュベーション研究拠点事業を行っています。浮穴教授は、「本能行動の発現メカニズムに関する総合科学研究推進拠点（平成 27～29 年度実施）」の拠点リーダーを務めており、本研究はその事業の一環として行われたものです。

【お問い合わせ先】

大学院総合科学研究科 教授 浮穴 和義（うけな かずよし） E-mail : ukena@hiroshima-u.ac.jp

※9月18日まで在外研究中のため、お問い合わせ先はメールのみとなります。予めご了承ください。

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）