

食事性肥満の鍵因子 *neudesin* の同定

伊藤信行 薬学研究科教授(現名誉教授)、木村郁夫 同研究科客員准教授(現東京農工大学テニユアトラック准教授)、太田紘也 同研究科特定研究員(現神戸薬科大学研究員)らの研究グループは、中尾一和 医学研究科メディカルイノベーションセンター特任教授、伏木亨 農学研究科教授、小西守周 神戸薬科大学教授らとの共同研究により、分泌性因子 *neudesin* の遺伝子欠損マウスが肥満しにくいことを初めて明らかにしました。今後 *neudesin* が肥満の発症において果たす役割が明らかになることで、*neudesin* を標的にした抗肥満薬開発への応用が期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「*Scientific Reports*」電子版に公開されました。

研究概要

肥満は糖尿病や脂質異常症といったいわゆるメタボリック・シンドロームの発症に深く関わります。近年では、肥満の増加が全世界的に問題になっていますが、薬物による肥満治療が成功を収めているとは言い難い状況です。従って、肥満に関わる因子を発見することは、抗肥満薬開発の可能性を高める上で有意義です。

分泌性因子は細胞間や組織間の情報伝達において非常に重要で、生物の恒常性維持に不可欠です。白色脂肪組織由来の分泌性因子レプチンが肥満の発症に関わることが明らかになって以来、肥満の発症に関わる分泌性因子は、抗肥満薬開発の標的として大きな注目を集めています。

我々はヒト cDNA データベースからシグナル配列を目印にして新規分泌性因子を見つけ、その機能を調べてきました。今回我々は、新しく発見した分泌性因子の一つである *neudesin* が生体内で果たしている役割を明らかにするために *neudesin* 遺伝子を欠損させたマウス(*neudesin* KO マウス)を作成して、解析を行いました。その結果、以下の研究成果を得ました。

①: *neudesin* KO マウスは肥満を誘導する餌を与えても太りにくい。

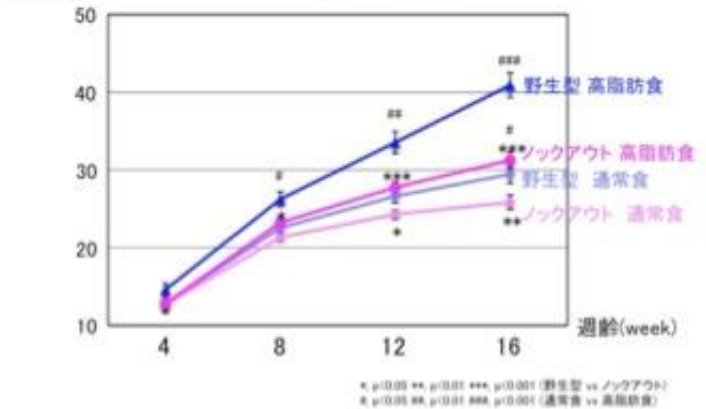
neudesin KO マウスは正常に生まれ、外見に特に異常は認められません。しかし *neudesin* KO マウスは体重が軽い、つまり痩せていました。さらに高脂肪食を与えた場合、普通のマウスは体重が増加して肥満状態になりますが、*neudesin* KO マウスは高脂肪食を与えても極めて太りにくいことが分かりました(次ページ図参考)。また *neudesin* KO マウスは肥満に伴って発生する、インスリンが効きにくくなる状態や脂肪肝の発症にも耐性を示すことが明らかになりました。

neudesinの遺伝子欠損マウスは太りにくい!!

高脂肪食を与えたマウスの外見



マウスの体重推移



②: neudesin KO マウスではエネルギーの消費が亢進していた。

肥満はエネルギーの摂取と消費のバランスが崩れることで引き起こされます。*neudesin* KO マウスの摂食量および摂取した餌の吸収に異常は認められませんでした。一方で *neudesin* KO マウスでは体温の上昇が認められ、消費する酸素量も増加していました。以上の結果から、*neudesin* KO マウスはエネルギーの消費が亢進したために太りにくいことが予想されます。

③: neudesin KO マウスでは交感神経系が活性化していた。

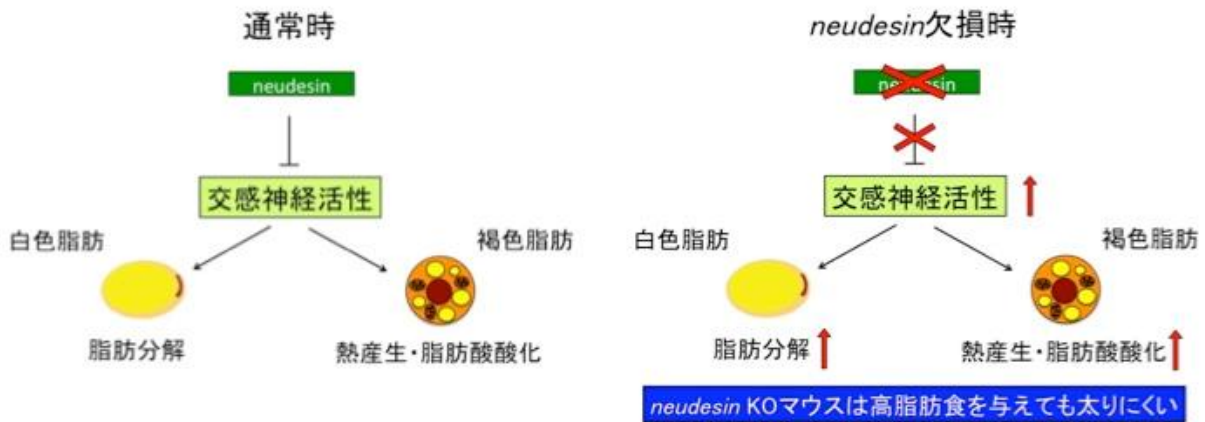
交感神経系の活性化は、エネルギー消費を高めめます。*neudesin* KO マウスでは心拍数や、脂肪組織のノルエピネフリン含量といった交感神経の活性化の指標となる値が上昇していました。従って、*neudesin* KO マウスでは交感神経が活性化していることが明らかになりました。以上の結果から、*neudesin* KO マウスでは交感神経系が活性化したためにエネルギー消費が亢進した可能性があることが分かります。

④: neudesin KO マウスの脂肪組織でエネルギー消費が亢進していた。

交感神経が活性化することで脂肪組織でのエネルギー消費が亢進します。我々は *neudesin* KO マウスの脂肪組織について調べました。脂肪組織はエネルギーを貯める白色脂肪組織とエネルギーを消費する褐色脂肪組織に大別されます。交感神経が活性化すると白色脂肪組織に蓄積された脂肪が分解されて、褐色脂肪組織を含むエネルギーを消費する組織での利用に供されます。また、交感神経は直接褐色脂肪組織を刺激して、熱産生や脂肪酸酸化を高めることでエネルギー消費を高めめます。*neudesin* KO マウスの白色脂肪組織では脂肪分解の亢進が確認され、褐色脂肪組織では熱産生や脂肪酸酸化の亢進が認められました。以上の結果から、*neudesin* KO マウスで交感神経系が活性化した結果、脂肪組織においてエネルギー消費の亢進につながる変化が認められ、*neudesin* KO マウスが太りにくい原因となっている可能性が高いことが分かります。

以上、我々は分泌性因子 *neudesin* がエネルギー消費の調節を介して肥満の発症に関わることを明らかにしました。この成果を通して *neudesin* を抗肥満薬創出の標的として利用する上で基盤となる知見が得られることが期待されます。

neudesin は交感神経活性を制御することで食餌誘導性肥満の発症に大きな影響を与える!!



本成果は、以下の研究費によって得られました。

文部科学省 科学研究費補助金 若手(B)

文部科学省 科学研究費補助金 基盤(C)

喫煙財団 研究助成

TK プロジェクト 研究助成

論文名

Hiroya Ohta, Morichika Konishi, Yusuke Kobayashi, Atsuki Kashio, Takayuki Mochiyama, Shigenobu Matsumura, Kazuo Inoue, Tohru Fushiki, Kazuwa Nakao, Ikuo Kimura*, and Nobuyuki Itoh*

Deletion of the Neurotrophic Factor neudesin Prevents Diet-induced Obesity by Increased Sympathetic Activity

*Corresponding authors

Scientific Reports

Doi: 10.1038/srep10049