

平成 25 年 8 月 13 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

肝臓内グリコーゲン量の検知システムを発見
～脂肪燃焼との関係を解明、肥満治療へ一歩前進～

研究成果のポイント

1. 絶食時には脂肪組織に蓄えられた脂肪が分解されるが、それに際しては、肝臓から迷走神経*¹を通じて発信されるシグナル（脂肪分解シグナル）が重要な役割を担っていることを明らかにしました。
2. その脂肪分解シグナルは、肝臓内のグリコーゲン*²不足を検出して発信されます。
3. 絶食時に炭水化物から脂肪へとエネルギー源が切り替えられるにあたっては、この肝臓-脳-脂肪組織にまたがる神経性調節機構が大きく寄与していることを解明しました。

国立大学法人筑波大学（以下「筑波大学」という）医学医療系 矢作直也准教授、東京大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科 泉田欣彦助教らの研究グループ（筑波大学医学医療系ニュートリゲノミクスリサーチグループ）は、肝臓内にグリコーゲン量減少を感知するしくみが存在し、その働きによって、絶食時のエネルギー源を肝臓のグリコーゲンから脂肪組織のトリグリセリド（中性脂肪）に切り替えていることを発見しました。

本研究成果は、Nature Publishing Group のオンライン誌 Nature Communications で 8 月 13 日に公表されます。

研究の背景

体内の脂肪組織に蓄えられたトリグリセリド（中性脂肪）が過剰になる状態は肥満と言われる、糖尿病・高血圧・脂質異常症を併発しやすいことが知られています。これらはまた、動脈硬化の危険因子であり、肥満に伴ってこれらの危険因子が集積する病態がいわゆるメタボリックシンドロームで、医学的にも社会的にも大きな問題となっています。肥満対策として食事療法（いわゆる“ダイエット”）などが有効なことは確立されていますが、肥満の解消が必ずしも容易ではないことも広く経験されることです。

脂肪の分解・燃焼を調節するしくみはどのようになっているのか？ 効率良く脂肪を燃焼させるにはどうしたらよいのか？ この課題は、基礎医学のみならず、臨床医学・医療の現場でも、肥満対策の観点から大いに注目され、機構解明が待たれていました。

研究内容と成果

本研究グループは、絶食時に脂肪（トリグリセリド）がエネルギー源として分解され使われていくプロセスを詳細に研究していく中で、脂肪組織のトリグリセリド分解が進むには肝臓からの神経シグナルが重要な役割を担っていることを見出しました（図1）。

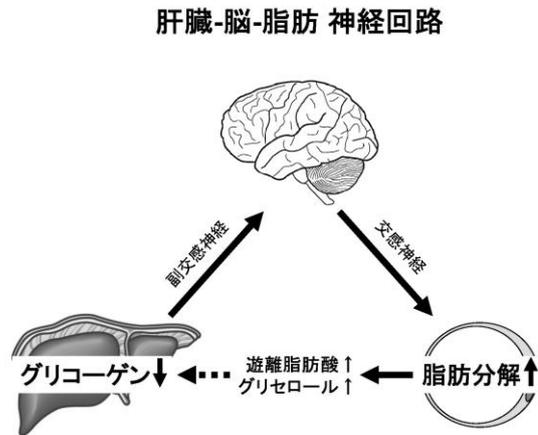


図1. 今回の研究から明らかになった、肝臓-脳-脂肪組織にまたがる神経性調節機構
絶食時に肝臓でグリコーゲン不足となると、肝臓から迷走神経(副交感神経)肝臓枝を通して中枢神経系へ情報伝達が行われ、そこからさらに交感神経を経由して脂肪組織へ神経シグナルが伝わることで脂肪分解が促進され、炭水化物から脂肪へとエネルギー源が切り替わる。

肝臓からの神経シグナルが鍵を握ることを証明するために、まず、迷走神経肝枝に外科的切離術 (HVx) を施したところ、絶食時の脂肪分解が減少し、脂肪組織が相対的に大きくなることを示しました。さらに上行性の神経線維のみを破壊するカプサイシン処理 (Cap) によっても、同様の結果が得られました (図2)。このことから、絶食時の脂肪分解シグナルが迷走神経肝枝を経由していることが示されました。

また、この絶食時の迷走神経シグナルの起点を分子生物学的手法により探索していったところ、肝臓内グリコーゲン量の減少が引き金となっていることを突き止めました。

具体的には、グリコーゲン合成酵素 (Gys2) をアデノウイルスベクターを用いて肝臓に過剰に発現させ、肝臓のグリコーゲン量を増やしておくと、絶食時の脂肪分解が抑制されること (図3)、逆に RNA 干渉 (RNAi) によってグリコーゲン合成酵素の発現を低下させグリコーゲン量を減らしておくと、脂肪分解が促進されることを示しました。

さらには、グリコーゲン分解を司るグリコーゲンホスホリラーゼの発現量を RNAi により低下させ、グリコ



図2. 迷走神経肝枝の外科的切離術 (HVx) およびカプサイシン処理 (Cap) による、絶食時の脂肪残存量の変化 (Sham: 比較対照)。いずれの処理でも脂肪組織は相対的に大きくなる

ーゲン分解を抑制すると、グリコーゲン量が増加すると同時に、脂肪分解は抑制される（絶食シグナルが抑制される）ことも明らかとなりました。すなわち、絶食時の迷走神経シグナルの起点となっているのは、グリコーゲンの分解によって生成される代謝物ではなく、グリコーゲン量そのものの減少であることが判明しました。

以上をまとめると、今回の研究により、肝臓内グリコーゲン量と脂肪燃焼との関係が初めて解明され、「脂肪をより効率的に燃焼させるためには、肝臓内グリコーゲン量を減らすことが有効である」ことが明らかとなりました。



図3. 肝臓におけるグリコーゲン合成酵素（Gys2）の過剰発現による、絶食時の脂肪分解の抑制（LacZ: 比較対象）

今後の展開

今後はさらに、肝臓内のグリコーゲン量を検知するしくみについて解明を進めていきます。このしくみがわかれば、食事療法によらない、肥満対策の新たな治療法につながる可能性があります。

用語解説

* 1 迷走神経

12対ある脳神経の一つであり、第10脳神経とも呼ばれ、頸部と胸部・腹部内臓に分布します。自律神経のうち、副交感神経はこの迷走神経が大部分を占めます。肝枝は肝臓へ伸びる枝です。

* 2 グリコーゲン

多数のブドウ糖分子がグリコシド結合によって重合し、枝分かれの非常に多い構造になった高分子です。動物における貯蔵多糖として知られ、肝臓や筋肉などに蓄えられます。

掲載論文

“Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization”

論文題名（和訳）：絶食時のグリコーゲン不足は肝臓-脳-脂肪神経回路を刺激し、脂肪利用を促進する

著者： 泉田 欣彦、矢作 直也、他

公開日： Nature Communications, 2013年8月13日 午前10:00（英国時間）

問い合わせ先

矢作 直也（やはぎ なおや）

筑波大学医学医療系 准教授（ニュートリゲノミクスリサーチグループ代表）