

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893102

研究課題名(和文) 白色脂肪-褐色脂肪間の機能連携を司る、新しい生体内恒常性制御システムの解明

研究課題名(英文) Novel homeostatic system, which regulates functional relationship between WAT and BAT

研究代表者

河手 久香 (KAWATE, Hisaka)

信州大学・医学系研究科・研究員

研究者番号：20507503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)： アドレノメデュリン(AM)は、多彩な生理活性を有するペプチドである。本研究では、代謝制御における、AMの受容体活性調節RAMP2の意義を検討した。脂肪細胞特異的RAMP2ノックアウトマウス(A-RAMP2^{-/-})では、若年期から体重増加、酸素消費量とエネルギー消費低下を認めた。A-RAMP2^{-/-}の白色脂肪では、炎症細胞浸潤亢進、酸化系酵素の低下を認め、褐色脂肪では、ミトコンドリア関連因子の発現低下、酸化ストレスの亢進が認められた。

以上の結果から、AM-RAMP2系は、白色脂肪と褐色脂肪双方の代謝と生体内のエネルギーバランスを制御していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)： Adrenomedullin (AM) is recognized as a multifunctional bioactive peptide. In this study, we analyzed AM-RAMP2 system in metabolic regulation. We found that high-fat diet induced enhanced obesity in heterozygous RAMP2 knockout mice. To clarify the pathophysiological roles of AM-RAMP2 system in adipose tissue, we generated adipocyte-specific RAMP2 knockout mice (A-RAMP2^{-/-}). Even on normal diet, A-RAMP2^{-/-} showed spontaneous obesity from 5 week-old with decreased oxygen and energy consumption. In A-RAMP2^{-/-}, white adipose tissue (WAT) showed elevated expression of inflammatory cytokines and downregulation of oxidation-related genes. On the other hand, brown adipose tissue (BAT) showed downregulation of mitochondria-related genes and elevation of oxidative stress.

From these results we concluded that AM-RAMP2 system directly regulates metabolism between WAT and BAT, and energy balance within the body.

研究分野：病態医化学

キーワード：病態医化学

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病は健康長寿の最大の阻害要因であり、人口の高齢化を迎え社会全体としての活力維持や医療コストの低減などの課題に対しては、生活習慣病に対する医学の発展が不可欠である。生体は健康な状態を維持していく上で、様々な恒常性維持(ホメオスタシス)のシステムを有している。生体内生理活性物質とその受容体システムは、元来生体が備えたホメオスタシス制御システムの一つであるが、一方でその調節異常は、様々な生活習慣病の原因となる。

アドレノメデュリン(AM)は、全身で広く産生される循環調節ホルモンとして同定された。研究代表者らは、AMの遺伝子改変マウスを用いた検討から、AMは単なる循環調節ホルモンの枠組みに収まらず、抗炎症作用、抗酸化ストレス作用、抗線維化作用、ミトコンドリア調節機能などの多彩な作用を介して、生体内ホメオスタシスを制御していることを明らかとしてきた。更に本研究代表者らは、AMの情報、AMの受容体の活性調節タンパク RAMP2 が巧妙に情報処理、翻訳を行うことで、AMの多彩な生理作用を制御していることを見出した(*J Clin Invest* 2008, *Circulation* 2013)。

AMはこれまで主として循環調節ホルモンとして研究されてきた一方で、最近、脂肪組織からも大量に分泌されていることが明らかとなった。しかしその病態生理学的意義は不明である。我々は、AMが循環器系だけでなく、代謝制御にも関係している可能性を考えた。

2. 研究の目的

本研究では、RAMP2 遺伝子改変マウスを用いて、脂質代謝の制御とエネルギー出納における AM-RAMP2 系の意義を解明し、肥満およびメタボリックシンドロームの新しい治療標的となるかを解明することを目的と

した。

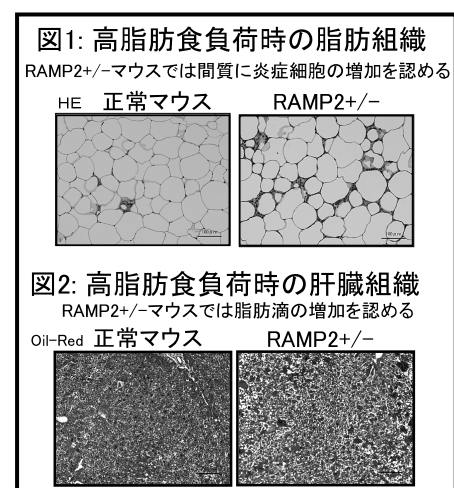
3. 研究の方法

(1) RAMP2 ホモノックアウトマウスは胎生致死のため、成体の得られる RAMP2 ヘテロノックアウト (RAMP2^{+/-}) 雄マウス(8 週齢)を用いて、10 週間の高脂肪食負荷実験(32%脂肪含有食)を行った。

(2) 次に脂肪細胞における RAMP2 の役割を検討するため、脂肪細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス(A-RAMP2^{-/-})を作成した。

4. 研究成果

RAMP2^{+/-}では、高脂肪食負荷を行うと野生型と比較して体重増加が見られた。RAMP2^{+/-}では、血清インスリンとレプチン値が高く、アディポネクチン値は低下し、インスリン抵抗性が見られた。また、白色脂肪組織の重量増加、脂肪組織へのマクロファージ浸潤の亢進や炎症性サイトカインの発現亢進を認め、脂肪組織で慢性炎症が惹起されていると考えられた(図 1)。さらに肝臓では脂肪肝や線維化が亢進した(図 2)。



次に脂肪細胞における RAMP2 の役割を検討するため、脂肪細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス(A-RAMP2^{-/-})を作成した。

A-RAMP2^{-/-}マウスでは、若年期から通常食下で体重と脂肪重量増加を認めた(図 3)。呼吸ガス分析では、酸素消費量低下と呼吸商上昇が認められた(図 4)。



A-RAMP2^{-/-}の白色脂肪組織では、若年期から脂肪細胞肥大、炎症細胞浸潤の亢進、脂肪酸酸化系酵素の低下を認め、さらに加齢により間質の著明な線維化がみられた。一方、A-RAMP2^{-/-}の褐色脂肪組織では、ミトコンドリア関連因子、脂質代謝関連因子の発現低下、酸化ストレスの亢進が認められた。

以上の結果から、AM-RAMP2系は、白色脂肪と褐色脂肪双方の脂質代謝と分化を制御し、生体内のエネルギー出納に重要な役割をしていることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Toriyama Y, Iesato Y, Imai A, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yamauchi A, Igarashi K, Tanaka M, Liu

T, Xian X, Zhai L, Owa S, Murata T, Shindo T.

Pathophysiological function of endogenous calcitonin gene-related peptide in ocular vascular diseases

Am J Pathol. 185(6):1783-94. 2015

doi: 10.1016/j.ajpath.2015.02.017.

(査読有)

Koyama T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Shindo T. Adrenomedullin-RAMP2 system in vascular endothelial cells

J. Atheroscler. Thromb. 22(7):647-653. 2015

doi: 10.5551/jat.29967.

(査読有)

[学会発表](計4件)

2016年3月18日-20日

第80回日本循環器学会 仙台

Adrenomedullin-RAMP2 system regulates differentiation and lipid metabolism of white and brown adipose tissues

Kamiyoshi A, Kawate H, Shindo T. et al.

2016年2月5日-6日

第45回日本心臓血管作動物質学会 徳島

アドレノメデュリン - RAMP2 システムは、褐色脂肪細胞の細胞分化とエネルギー代謝を制御する

神吉昭子、河手久香、新藤隆行 他

2015年10月3日

第36回日本肥満学会 名古屋

アドレノメデュリン - RAMP2 系による、白色脂肪と褐色脂肪の脂質代謝と分化制御

Regulation of lipid metabolism and differentiation of white and brown adipose tissue by adrenomedullin-RAMP2 system

神吉昭子、河手久香、新藤隆行 他

2015年4月25日

第88回日本内分泌学会 東京 ポスター
アドレノメデュリン - RAMP2 システムによる
白色脂肪と褐色脂肪の脂質、エネルギー代謝
制御
神吉昭子、河手久香、新藤隆行 他

〔その他〕

ホームページ

<http://www7a.biglobe.ne.jp/~shindo/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河手 久香 (KAWATE, Hisaka)

信州大学・医学系研究科・研究員

研究者番号：20507503