



東北大学



2015年8月17日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科

## 「太っていくにつれて中性脂肪が上がる」メカニズムを解明 ～肝臓からの神経シグナルでメタボリックシンドローム発症～

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野/東北大学病院糖尿病代謝科片桐 秀樹（かたぎり ひでき）教授、宇野 健司（うの けんじ）助教らのグループは、太っていくにつれて中性脂肪が高くなるメカニズムを解明しました。

過食などの生活習慣にもとづく肥満は、脂質代謝異常（血中中性脂肪上昇）・糖尿病・高血圧といった三大病態を併発しやすく、まとめてメタボリックシンドロームという一つの症候群と考えられています。メタボリックシンドロームは、動脈硬化発症につながることから、その患者数の急増と相まって、医学的にも社会的にも大きな問題となっています。この度、本研究グループは、肝臓でのアミノ酸増加に応じて発せられる神経シグナルが肥満の際の血中中性脂肪上昇に関わることを発見し、メタボリックシンドロームの主病態の一つのメカニズムを解明しました。本成果は、平成 27 年 8 月 13 日付（日本時間）の国際専門誌 *Nature Communications* に掲載されました。

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（CREST）の一環として行われました。なお、本研究課題は、平成 27 年 4 月 1 日に日本医療研究開発機構（AMED）が設立されたことに伴い AMED に承継され、引き続き研究開発の支援がなされています。

### 【研究内容】

肥満状況においては、血中の中性脂肪が高値を示すとともに、肝臓でのアミノ酸量が増えていることが知られていました。本研究グループはこのアミノ酸量の増加に着目し、肥満させずに肝臓へのアミノ酸流入だけを増加させたマウスを用い、全身の代謝にどのような変化が生じるかを検討したところ、肥満の時のように、血中の中性脂肪が高値となりました。そのメカニズムとして、肝臓でのアミノ酸が増加した情報が、自律神経を通じて脳に伝わり、脳から神経を通じて血中の中性脂肪の分解を抑える指令が発せられるというシステムを発見しました（図 1）。さらに、これを遮断すると、肥満させても血中中性脂肪の上昇が抑えられたことから、今回発見されたシステムは、

肥満の時の中性脂肪上昇の発症機序に関わるということが明らかとなりました。

本研究成果は、動脈硬化の発症と深く関連するメタボリックシンドロームの主病態の一つである血中中性脂肪高値をもたらす仕組みを明らかにしたものであり、それに基づいた新たな治療法の開発や動脈硬化の予防法の開発につながるものとして、大いに期待されます。

### 【詳細説明】

これまで、本研究グループは、全身の糖代謝やエネルギー代謝の調節に、脳が制御する自律神経系のメカニズムが重要であることを世界に先駆けて発見し、糖尿病や肥満の発症機序の解明を進めてきました（Cell Metabolism 2006、Science 2006、Science 2008、Cell Metabolism 2012 など）。今回の研究もこの独自の発見を発展させたものです。肝臓でのアミノ酸増加に応じた栄養過多の情報<sup>注1</sup>が、自律神経により脳に伝えられ、それを受け取った脳が、血中の中性脂肪を分解する酵素 LPL<sup>注2</sup>を減らすよう神経を使って指令を出し、その結果血中で中性脂肪が分解できず、中性脂肪の上昇につながるというメカニズムが解明されました。

今回の発見は、肝臓が栄養センサーとして働き、脳を含めた神経系が、全身における脂肪代謝のダイナミックな調節を行っていることを明らかとしたものです。さらには、このメカニズムがメタボリックシンドロームの主な兆候の一つである血中中性脂肪上昇の発症機序に関わるということが明らかとなったことから、本研究成果は、動脈硬化発症につながるメタボリックシンドロームの本態やその概念を明らかにし、発症機序に基づいた新たな治療法の開発につながるものと考えられます。

### 【用語説明】

**注 1. 栄養過多の情報**：アミノ酸は、細胞内で、mTOR・S6 キナーゼと呼ばれるタンパク質が関与するシグナル伝達経路を活性化することが知られています。本研究においても、肝臓でのアミノ酸流入により、このシグナル伝達経路が活性化し、その結果、自律神経に情報が伝わるということが明らかとなりました。

**注 2. 中性脂肪を分解する酵素 LPL**：血中の中性脂肪は、リパーゼと呼ばれる酵素により加水分解されたのちに細胞に取り込まれ利用されます。本研究で見出された肝臓アミノ酸増加に基づく神経シグナルにより、リパーゼの一種（リポ蛋白リパーゼ：LPL）の産生が低下し、血中の中性脂肪が分解できず、中性脂肪高値を続けることが明らかとなりました。

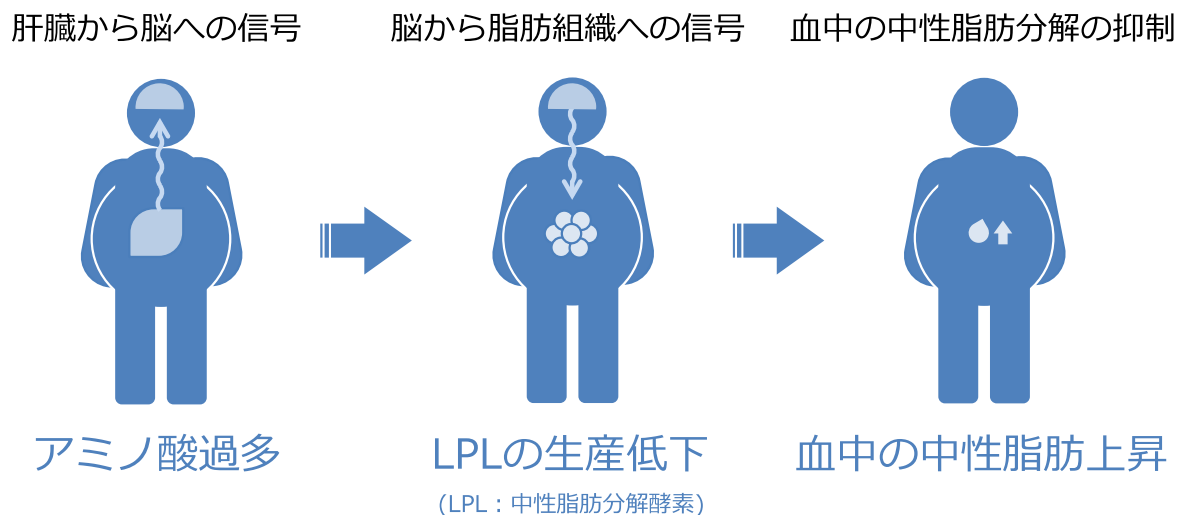


図 1. 脳を介した血中の中性脂肪の分解を抑えるシステム

**【論文題目】**

タイトル：A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals

(日本語訳)：肝でのアミノ酸/ mTOR/S6K 経路は神経シグナルを介して全身での脂質代謝を調節する

掲載誌：Nature Communications

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野

教授 片桐 秀樹 (かたぎり ひでき)

電話番号：022-717-8228 (直通)

FAX 番号：022-717-7179 (Fax)

E メール：katagiri@med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

E メール：hinada@med.tohoku.ac.jp