

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 自律神経・ペプチド関連を基軸とするエネルギー代謝と免疫制御機構の解明
(英語) Investigation of Energy Metabolism and Immune System based on the Association with Autonomic Nerve and Peptides

研究開発担当者 (日本語) 医学部 教授 中里雅光

所属 役職 氏名：(英語) Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Miyazaki, Professor, Masamitsu Nakazato

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 自律神経・ペプチド関連を基軸とするエネルギー代謝と免疫制御機構の解明
開発課題名：(英語) Investigation of Energy Metabolism and Immune System based on the Association with Autonomic Nerve and Peptides

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究では、自律神経・内分泌・免疫系による統合的制御システムとその物質的基盤並びに生体の恒常性の破綻、特に肥満とカヘキシア、における病態の理解や治療法の開発、および神経系の炎症抑制が肥満を改善することを実証することを目指とする。2種類の新規ペプチドを同定し、機能解析を進めている。膵β細胞でインスリン分泌顆粒に発現する新規ペプチドを同定した。このペプチドでマウス膵島と膵β細胞由来 MIN6 細胞を刺激すると、高グルコース時のインスリン分泌が促進した。この時、細胞内カルシウム濃度が上昇した。このペプチドをマウスとラットに前投与し糖負荷試験すると、インスリン分泌が上昇し耐糖能が改善した。新規ペプチドは、薬剤でアポトーシスが誘導された MIN6 細胞に保護効果を示した。このようにインスリン分泌促進作用と膵β細胞保護効果を示すことから、糖尿病治療薬とし

ての可能性が示唆された。摂食を抑制する別の新規ペプチドは、交感神経を活性化して血圧上昇と酸素消費量の増加ならびに下垂体ホルモンの分泌促進などの作用がある。下垂体に高発現しており、発現細胞の同定と下垂体ホルモン分泌に与える影響を解析している。高脂肪食摂取でマウス腸管に惹起した炎症が、迷走神経求心路を介して迷走神経節と視床下部に波及する過程を経時的に観察して詳細な機序を解析している。高脂肪食により迷走神経節で発現量が変化するオーファン GPCR を同定し、その安定発現細胞系を用いてリガンドの同定を進めている。

Information involved in the regulation of energy metabolism from the peripheral organs is transmitted to the hypothalamus via the afferent autonomic nerve. The brain, in turn, regulates systemic organs via the autonomic efferent nerve. In this study, we tried to identify novel peptides involved in signal transduction related to energy metabolism via the autonomic nerve. We also sought to investigate the coordination of control among the autonomic nerve, endocrine and immunity, and to elucidate the etiology of obesity and cachexia resulting from failures of homeostasis.

Two novel peptides were identified. One peptide, expressed in the granules of pancreatic beta cells along with insulin, increased glucose-stimulated insulin secretion in both mouse pancreatic islets and beta cell-derived MIN6 cells, and also increased insulin secretion and improved glucose tolerance during glucose tolerant tests in mice and rats. Moreover, this peptide exerted a protective effect on drug-induced apoptosis in MIN6 cells. This peptide represents a new candidate of anti-diabetic agent. The other peptide, expressed at high levels in the pituitary, suppressed food intake, activated the sympathetic nerve, raised blood pressure, and increased oxygen consumption. We have examined the effect of this peptide on pituitary hormone secretion. We also investigated the role of vagal nerve on the transfer of gut-derived inflammatory signals induced by a high-fat diet to the hypothalamus via the vagal nodose ganglion. We further identified and analyzed three orphan GPCRs whose expression in the nodose ganglion was affected by a high-fat diet.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 7 件）

1. Naznin F, Sakoda H, Okada T, Tsubouchi H, Waise T. M, Arakawa K, Nakazato M. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol.* 2017, 794, 37-44.
2. Ueno H, Nakazato M. Mechanistic relationship between the vagal afferent pathway, central nervous system and peripheral organs in appetite regulation. *J Diabetes Investig.* 2016, 7, 812-8.
3. Ueno H, Nakazato M. Is ghrelin a glucagon-like peptide-1 secretagogue? *J Diabetes Investig.* 2016, 7, 466-7.
4. Kimura K, Tanida M, Nagata N, Inaba Y, Watanabe H, Nagashimada M, Ota T, Asahara S, Kido Y, Matsumoto M, Toshinai K, Nakazato M, Shibamoto T, Kaneko S, Kasuga M, Inoue

- H. Central insulin-action activates Kupffer cells by suppressing hepatic vagal activation through nicotinic alpha 7 acetylcholine receptor. *Cell Rep.* 2016, 14, 2362-74.
5. Mochizuki H, Taniguchi A, Nakazato Y, Ishii N, Ebihara Y, Sugiyama T, Shiomi K, Nakazato M. Increased body mass index associated with autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016, 24, 129-31.
 6. Mochizuki H, Yagi K, Tsuruta K, Taniguchi A, Ishii N, Shiomi K, Nakazato M. Prolonged central sensory conduction time in patients with chronic arsenic exposure. *J Neurol Sci.* 2016, 361, 39-42.
 - 7 Tsubouchi H, Matsumoto N, Yanagi S, Arimura Y, Nakazato M. Successful treatment of sepsis due to *Pantoea agglomerans* by polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion therapy in a small cell lung carcinoma patient. *Respir Med Case Rep.* 2016, 19, 155-8.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Neuromedin U suppressed insulin secretion in β cells, 口頭, 張維東, 迫田秀之, 三浦綾子, 清水浩一郎, 中里雅光, 第 31 回日本糖尿病肥満動物学会年次学術集会, 2017/2/10, 国内.
2. 糖代謝のホメオスターシス臓器ネットワークから, 口頭, 中里雅光, 第 50 回 糖尿病学の進歩, 2016/2/19-20, 国内.
3. 摂食とエネルギー代謝調節に作動するペプチド探索と機能解析に関する研究, 口頭, 中里雅光, 第 30 回日本糖尿病・肥満動物学会学会賞 「米田賞」, 2016/3/11, 国内
4. Discovery of novel peptides involved in glucose homeostasis and energy balance, 中里雅光, The 4th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism 2016, 2016/4/30, 韓国
5. Interaction between ghrelin and GLP-1 regulates feeding through vagal afferent system, 口頭, Sakoda H, Waisea TM, Naznin F, Okada T, Toshinai K, Nakazato M, 第 94 回日本生理学会大会, 2017/3/28-30, 国内
6. 肺癌悪液質における摂食関連分子の発現の検討, 口頭, 小野村仁美, 坪内拡張, 三浦綾子, 柳重久, 松元信弘, 中里雅光, 第 56 回 日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/8-10, 国内
7. Vagal afferent nerve transfer HFD-induced inflammatory signals to the hypothalamus, 口頭, Waise TM, Toshinai K, Naznin F, NamKoog C, Moin AS, Sakoda H, Nakazato M, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016/4/21/23, 国内
8. Diet-induced obesity causes ghrelin resistance by promoting inflammation, 口頭, Naznin F, Toshinai K, Waise TM, NamKoong C, Moin AS, Sakoda H, Nakazato M, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016/4/21/23, 国内
9. 高脂肪食によるグレリン抵抗性の発症機序解明, 口頭, 迫田秀之, 十枝内厚次, 上野浩晶, ナズニン ファーハナ, ワイズ・ティーエム ザベット, 中里雅光, 第 13 回 GPCR 研究会, 2016/5/12-13, 国内

10. 高脂肪食による自律神経を介する炎症の波及とグレリン抵抗性の発症, 口頭, 迫田秀之, 十枝内厚次, ナズニン ファーハナ, ワイズ・ティーエム ザベット, 中里雅光, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/13-14, 国内
11. 高脂肪食負荷マウスに対する食事療法が摂食行動に与える影響の解析, 口頭, 迫田秀之, ナズニン ファーハナ, 岡田只士, ワイズ・ティーエム ザベット, 十枝内厚次, 中里雅光, 第 37 回日本肥満学会, 2016/10/7-8, 国内
12. 高脂肪食によるグレリン抵抗性の発症機序, 口頭, ワイズ・ティーエム ザベット, 十枝内厚次, ナズニン ファーハナ, 迫田秀之, 中里雅光, 第 37 回日本肥満学会, 2016/10/7-8, 国内
13. カナグリフロジンは高脂肪食マウスで神経と骨格筋の慢性炎症を抑制し糖代謝を改善する, 口頭, ナズニン ファーハナ, 坪内拡張, ワイズ・ティーエム ザベット, 荒川健司, 迫田秀之, 中里雅光, 第 37 回日本肥満学会, 2016/10/7-8, 国内
14. High-fat-diet induced ghrelin resistance and inflammation in the nodose ganglion and hypothalamus, 口頭, Sakoda H, Naznin F, Wais TM, Okada T, Toshinai K, Nakazato M, 第 37 回日本肥満学会, 2016/10/7-8, 国内
15. 高脂肪食によるグレリン抵抗性の発症機序, 口頭, ナズニン ファーハナ, ワイズ・ティーエム ザベット, 十枝内厚次, 岡田只志, 迫田秀之, 中里雅光, 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 2016/10/14-15, 国内
16. Ghrelin attenuates lung cancer cachexia through mediating the expression of energy homeostasis related molecules, 口頭, Tsubouchi H, Yamagi S, Nakazato M, The 21st Congress of Asian Pacific Society Respiriology, 2016/11/12-15, タイ
17. Neuromedin U suppresses glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β cells, 口頭, 張維東, 三浦綾子, 迫田秀之, 中里雅光, Advans 研究会, 2016/12/10-11, 国内
18. Neuromedin U suppresses glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β cells, 口頭, 張維東, 三浦綾子, 迫田秀之, 中里雅光, 第 6 回 Metabolism Scientific Forum, 2016/12/17, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 一般市民向け公開講座
 期日：2016年11月13日（日）13時30分～16時10分
 場所：宮崎市民プラザ・オルブライトホール
 公開講座名：世界糖尿病デーin 宮崎 2016 市民講座
 糖尿病の現状と今後の展望、迫田 秀之（宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野）
 糖尿病と癌、柳 重久（宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野）

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 自律神経・ペプチド連関を基軸とするエネルギー代謝と免疫制御機構の解明
(英語) Investigation of Energy Metabolism and Immune System based on the Association with Autonomic Nerve and Peptides

研究開発担当者 (日本語) 農学部 教授 村上 昇

所属 役職 氏名：(英語) University of Miyazaki, Faculty of agriculture, Professor Noboru Murakami

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 視床下部での摂食中枢と運動中枢の相反性調節機構の解析

開発課題名：(英語) Analysis of the reciprocal adjustment mechanism of a feeding center and the running center in the hypothalamus

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学 農学部 教授 村上 昇

所属 役職 氏名：(英語) University of Miyazaki, Faculty of agriculture, Professor Noboru Murakami

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 宮崎大学 医学部 中里雅光 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Ensho T, Nakahara K, Murakami N. Neuropeptide S increases motor activity and thermogenesis in the rat through sympathetic activation. *Neuropeptides* 2017 doi: 10.1016/j.npep.2017.04.005

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ニューロメジンU前駆体中の新たなペプチド (NU1) のプロラクチン分泌促進作用, 口頭、筆谷麻未、中原 桂子、村上 昇、第 159 回 日本獣医学会 2016/9/7, 国内
2. 遺伝性および食餌性肥満マウスの血中アミノ酸プロファイルについて, 口頭、クーパー 明、中原 桂子、村上 昇、第 159 回 日本獣医学会 2016/9/7, 国内
3. ニューロペプチドSの体温上昇作用について, 口頭、延生 卓也、中原 桂子、村上 昇、第 159 回 日本獣医学会 2016/9/8, 国内
4. 日本学術会議九州沖縄地区会議主催学術講演：いのちを守る仕組み（公開）
村上 昇「体の恒常性を維持する本能的機能とその調節物質」2016/7/22, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 自律神経・ペプチド連関を基軸とするエネルギー代謝と免疫制御機構の解明
(英語) Investigation of Energy Metabolism and Immune System based on the Association with Autonomic Nerve and Peptides

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究
開発課題名：(日本語) 新規ペプチドの探索と構造解析および循環器領域における機能解析
(英語) Search and structural analysis of novel peptides and their functional analysis in the circulatory system

研究開発分担者 (日本語) 生化学部 部長 宮里幹也
所属 役職 氏名：(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute,
Department of Biochemistry, Director, Mikiya Miyazato

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 宮崎大学 医学部 中里雅光 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Nojiri T, Hosoda H, Kimura T, Tokudome T, Miura K, Takabatake H, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K. Protective effects of ghrelin on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Peptides*. 2016, 82, 85-91.
2. Okamoto A, Nojiri T, Konishi K, Tokudome T, Miura K, Hosoda H, Hino J, Miyazato M, Kyomoto Y, Asai K, Hirata K, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis via vascular endothelial cells in mice : ANP for pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, 2017, 18, 1.
3. Hino J, Nakatani M, Arai Y, Tsuchida K, Shirai M, Miyazato M, Kangawa K. Overexpression of bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) in adipose tissues protects against high-fat diet-induced obesity. *International Journal of Obesity*, 2017, 41, 483-488.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 新規生理活性ペプチドを探索するための新たな活性検出系の構築, 口頭, 中里祐毅, 吉田守克, 井上飛鳥, 青木淳賢, 中里雅光, 宮里幹也, 第7回ペプチド・ホルモン研究会, 2016/9/17, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当事項なし

(4) 特許出願

該当事項なし