4　新たに発見した脳因子による肥満誘導機構の解明	浮穴　和義

【目的】飽食やストレス社会である現代において、食生活の乱れ及びライフスタイルの欧米化に伴う「肥満」や無理なダイエットから生じる健康被害が老若男女問わず問題となっている。中でも肥満対策は、高脂血症、高血圧症、糖尿病の疾病予防や治療に繋がることは明白であり、QOL の向上や健康長寿の延伸のためにも肥満の予防・対策・解決は必要不可欠である。肥満は過食や偏食、エネルギー収支バランスの破綻により生じることから、特に脳内視床下部に存在する中枢性摂食調節因子の探索と機能解析が精力的に進められている。我々は、脳内視床下部に存在する未知の摂食調節因子の探索の結果、80 アミノ酸残基からなる分泌性の小タンパク質をコードする新規の遺伝子を最近発見した。この小タンパク質を C 末端部分の配列の特徴から Neurosecretory Protein GL（NPGL）と命名した。ラットにおける NPGL の脳室内投与や前駆体遺伝子（*Npgl* ）の過剰発現の解析から、白色脂肪組織（WAT）での *de novo* 脂肪合成亢進による脂肪蓄積が生じることを見出している。本研究では、肥満を誘導しやすい系統のマウスを用いることで NPGL が早期に肥満を惹起すると予想し、その肥満誘導機構の解明を行うことを目的とした。

【方法】肥満を誘導しやすい C57BL/6J マウスを用いて、アデノ随伴ウイルス（AAV）を用いた前駆体遺伝子 *Npgl* 過剰発現実験を行った。脳手術により、NPGL 産生細胞が局在するマウスの弓状核後外側部に *Npgl* を過剰発現する AAV ベクターを局所注入した。脳手術後のマウスを普通食給餌群あるいは高カロリー食給餌群の 2 群に分け、9 週間飼育した。飼育中は摂食量と体重を毎週測定した。さらに、各組織重量の測定や形態学的解析、脂質代謝関連遺伝子の mRNA 発現解析、呼吸代謝・活動量解析を行った。

【結果】9 週間の *Npgl* 過剰発現を行った結果、普通食・高カロリー食両給餌条件において摂食量および体重が顕著に増加した。また、白色脂肪組織重量が顕著に増加した。さらに臓器重量を測定したところ、*Npgl* 過剰発現により肝臓重量が有意に増加した。Oil Red O 染色により肝臓の中性脂肪を染色した結果、*Npgl* 過剰発マウスでは顕著な脂肪蓄積が認められた。また、WAT において脂質代謝関連因子の mRNA 発現量が有意に増加した。最後に、NPGL がエネルギー消費に及ぼす影響を評価するために、呼吸代謝および自発活動量の測定を行った。その結果、*Npgl* 過剰発現マウスにおいて自発活動量に変化はみられなかったが、マウスの活動期である暗期のエネルギー消費量が有意に減少した。以上の解析から、NPGL は下図のような機構により、肥満を誘導することが示唆された。

新規脳因子 NPGL による肥満誘導機構