

脊椎動物の脳に存在する新しいエネルギー代謝調節因子(Neurosecretory Protein GL: NPGLと命名)の発見と機能解析

広島大学大学院統合生命科学研究科

教授・Distinguished Professor (DP)

浮穴 和義(うけな かずよし)

肥満やダイエットは、社会的な問題・関心事である



個人への影響

高脂血症、高血圧
糖尿病、心筋梗塞、
脳梗塞、がん、うつ病

社会への影響

医療費の増大
労働力の低下



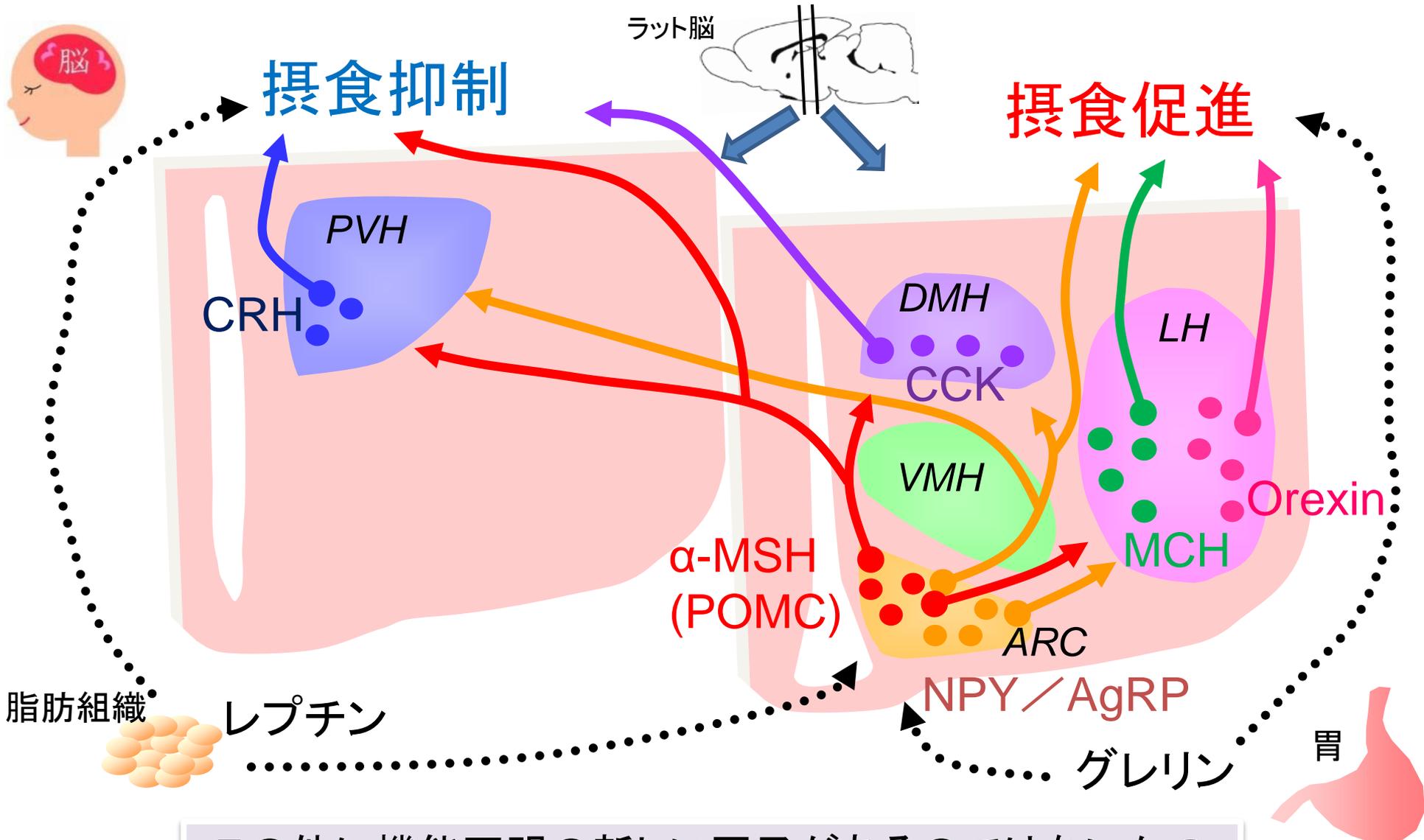
肥満



ダイエット

肥満問題の解決には、過食等を引き起こす食欲調節メカニズムの
解明が必要

中枢・末梢に発現する生理活性物質が 摂食行動を制御している



この他に機能不明の新しい因子があるのではないかな？

学園都市の研究室

第1部 心にプラス

②

白い粉の入った容器を冷蔵庫から得意げに取り出す。「食欲のコントロ

ールにつながる新しい脳内物質が絞り込めてきた」。広島大学大学院総合科学研究科の浮穴和義准教授(41)は神経内分泌学は容器を指さし、笑みを浮かべた。

正体はペプチドという

食欲の調節

タンパク質の一種。食べ盛りのニワトリのひなの脳から抽出し、化学的に合成した。食欲を起す脳の部位から何種類もペプチドを抽出しては合成し、影響を確かめている。研究は、独立行政法人農業・食品産業技術総合研

脱メタボ脳にヒント

究機構の事業に採択されている。

新薬を見据える

基礎研究の先に見据えるのは、食欲を調節する新薬の応用研究だ。例えば、食欲を増すペプチド

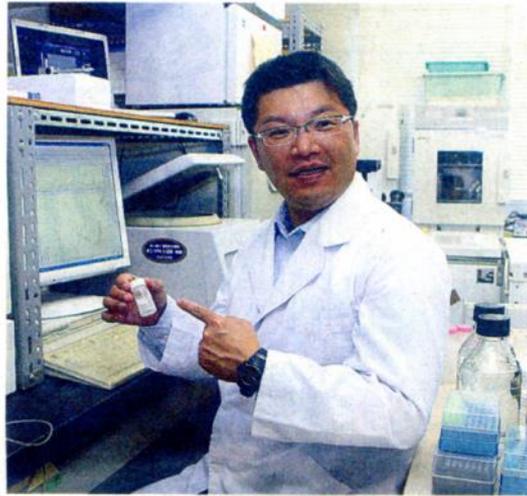
れない。

こんな事例もあった。ある粉をニワトリのひなに投与すると食欲が落ち、ネズミに与えると増進した。機能には謎も多いが「薬なら、運動が苦手な人のダイエットに役立つかも」。メタボリック症候群にあらがう現代人を思い、夢を追う。

感情を脳内物質の働きで説明できないか。そんな興味が原点だ。高校時代の練習中に苦

インドでの体験

食欲に興味を湧いたのは、2000年に学会で訪れたインドだった。カレースープが1週間続き「見るのも嫌になった」。現地の人が毎日食べても平気なのは脳に秘密があるはず、と着想。04年ごろ研究を始めた。



食欲の調節に関連する物質について説明する浮穴准教授

地道な作業はわが身のためでもある。パソコンの前に座る時間が長く、運動不足になりがち。「いつか自分のメタボ対策に役立つ日が来ると信じ、気長に続けたい」。薬学の専門家や製薬会社との共同研究を思い描き、脳内物質の謎解きに挑む。

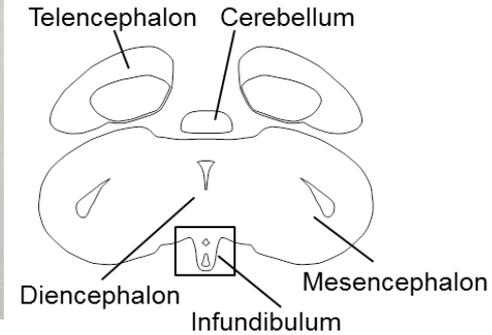
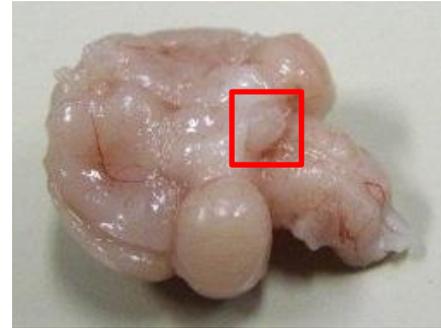
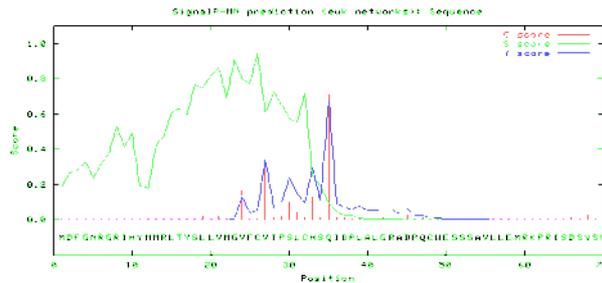
(境信重)

ニワトリの視床下部漏斗部から、Neurosecretory protein GL (NPGL)と命名した小タンパク質をコードしている前駆体遺伝子を発見した

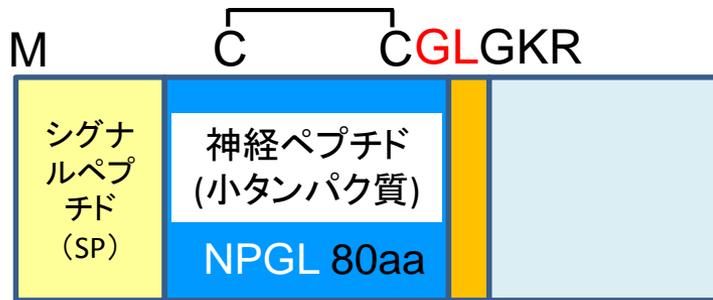
BBRC (2014)



1. 漏斗部vs小脳でサブトラクション法
2. シークエンス解析(約1000クローン)
3. シグナルペプチド予測解析
4. ペプチド性因子をコードした遺伝子



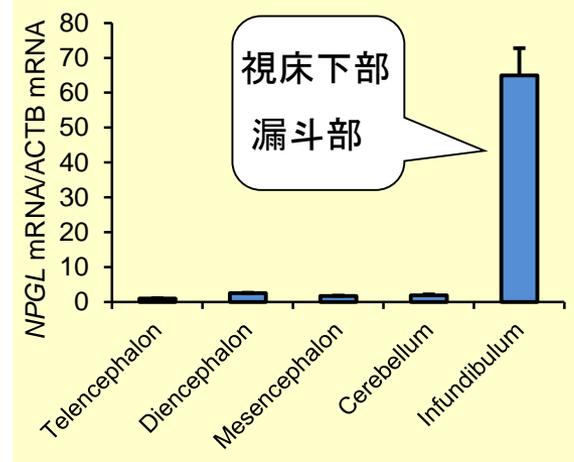
既知のペプチド性因子との相同性は全く無い



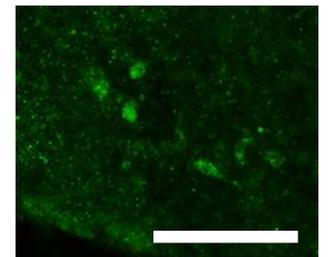
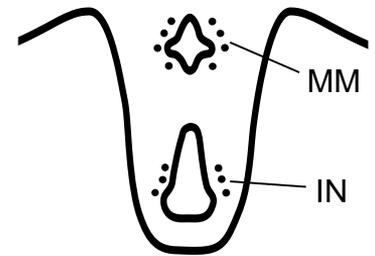
C末アミド化された神経ペプチド(小タンパク質)
Cys残基が2つあることから内部で架橋



発現部位



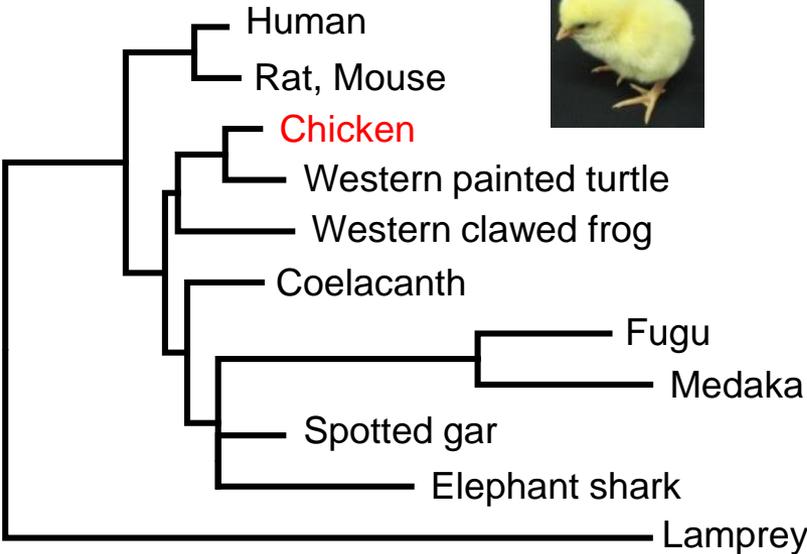
GCE (2017)



Bar = 50 μm

NPGL遺伝子は脊椎動物において広く保存されている

Gen. Comp. Endocrinol. (2018 review)



Human	MADPGNRGGIHRPLSFTCSLLIVGMCVSPFFCHSQT--DLLALSQADPQCWESSVLL
Rat	MTDPGTRSRNHCPLSLTCLLLIVGMYVSPVFCCHSQT--DLLTLNQADPQCWESSMLL
Mouse	MADPGPRSRIHSSLSLACSLFIVGICYVSPVFCCHSQT--DLLTLNQADPQCWESSMLL
Chicken	M-DFGNRGRIHYNRLTYSLVLMGVFCVTPSLCHSQI--DPLALGRADPQCWESSAVLL
Western painted turtle	M-DPGNRGRIHS-VRLICSLIMGVFCVTPFFCHSON--DPLALGRADPQCWEFSTAALL
Western clawed frog	M-SSRNKRREYYSMLTCSLLFLGIFVIPAICCHGQV--DPLALGRADPQCWETSTAILL
Takifugu	M-APSLR-----CLPAAMVLLIGCTCVSSLRDHKQVRVDPISVPOANPHCKSSSALL

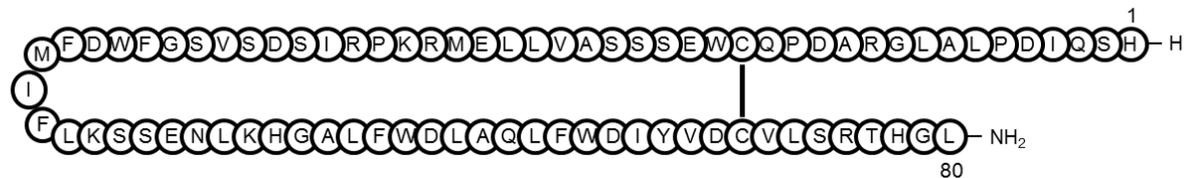
Human	EMWKPRVSNIVSGFWDFTIYLKSSSENKKGALFWDLAQLFWDIYVDCVLSRNHGLGRFQL
Rat	EMRKPRVSNIVSGFWDFTIYLKSSSENKKGALFWDLAQLFWDIYVDCVLSRNHGLGRREL
Mouse	EMRKPRVSNIVSGFWDFTIYLKSSSENKKGALFWDLAQLFWDIYVDCVLSRNHGLGRREL
Chicken	EMRKPRISDSVSGFWDFTIYLKSSSENKKGALFWDLAQLFWDIYVDCVLSRTHGLGRQL
Western painted turtle	EMRKPRISDSVSGFWDFTIYLKSSSENKKGALFWDLAQLFWDIYVDCVLSRTHGLGRFQL
Western clawed frog	EMKKPRIADTVSGFWDLMIYLKSSSENKKGALFWDLAQLFWDIYVDCVLSRTHGLGRFQL
Takifugu	EMRVPRIADTVPAFWDLMVSLRSSDNSKHTALFWDLAQVFDWLDYLDVLSRSRHGLGRHV

Human	VGEEEKISAAQPQHTRSKQGTYSQQLRSTFLLKKEKIEDLISMVRRSGSSVIGKVN--L
Rat	AGEEQRVSKVLPRLHGIKQGAYSQQLRSIYLLKKEKIGDLTSMQLQKWPFGFTGKEK--L
Mouse	TGEEKVKSVLTRHSGIKQGAYSQQLRSTFLLKKEKIEDLISMQMQRGSRFTGKKK--L
Chicken	AKAQQRITITLPSQFTGRNQGFMFTIQRSPVLTKKDFEDLKNKHKSRSRTLLGRITGEL
Western painted turtle	AEAEQKITALHSQLTEQKQGTFSHNQRTRVLNKKELIEDLS-IHVHKSGSALLRRVIGGL
Western clawed frog	NDGNKEITNLISHLTLK---TYSHGQRSILPQKSLIEELIGIRVHKSESRLGSIQR--
Takifugu	TALHSLFTDSKSFKLPL-----

Human	EIKRK-- 181
Rat	QIKRNRS 183
Mouse	EVKRK-- 181
Chicken	GKKRK-- 182
Western painted turtle	GIKRKQ- 181
Western clawed frog	GIKRK-- 177
Takifugu	----- 130

0.1

アミノ酸配列の分子系統樹解析
(近接結合法)

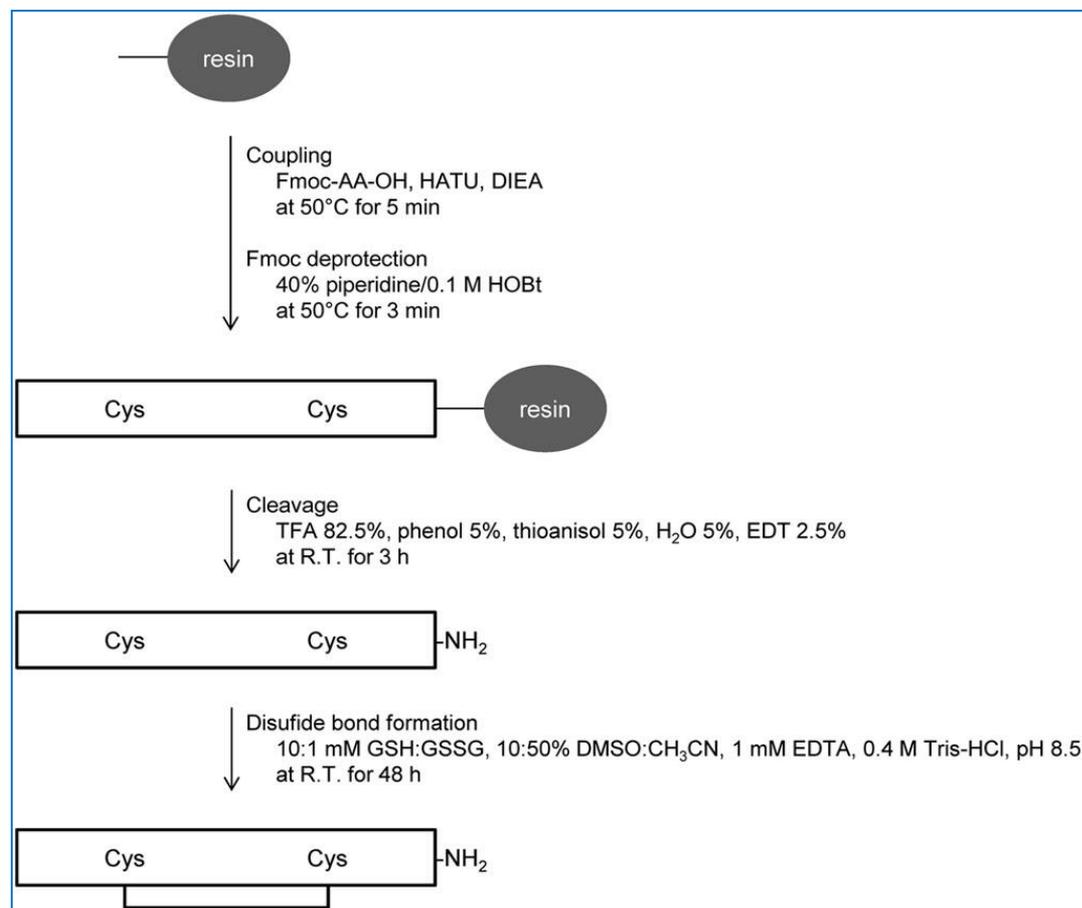
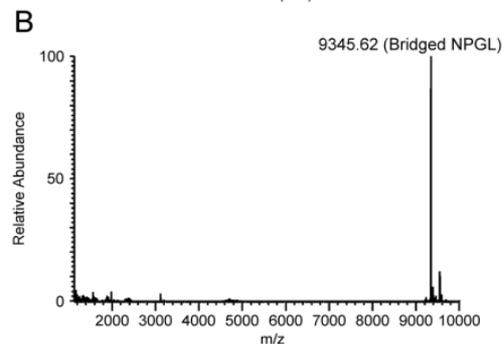
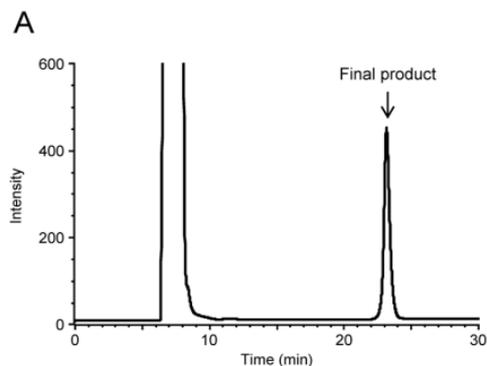
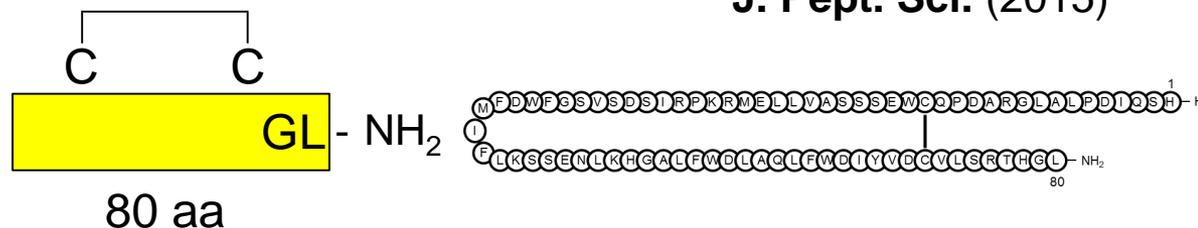


ペプチド化学合成により、NPGLを効率よく産出する系を確立した



Microwave-assisted solid-phase peptide synthesizer (Syro Wave, Biotage)

J. Pept. Sci. (2015)



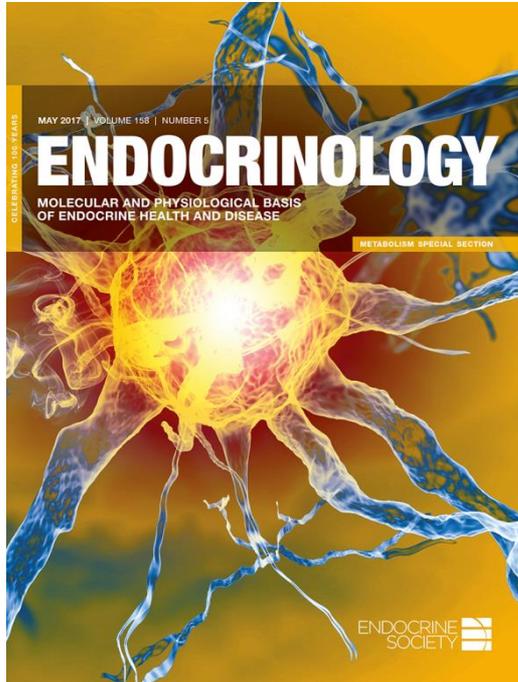


Neurosecretory Protein GL, a Hypothalamic Small Secretory Protein, Participates in Energy Homeostasis in Male Mice

Daichi Matsuura,^{1*} Kenshiro Shikano,^{1*} Takaya Saito,^{1*} Eiko Iwakoshi-Ukena,^{1,2} Megumi Furumitsu,¹ Yuta Ochi,¹ Manami Sato,¹ George E. Bentley,² Lance J. Kriegsfeld,³ and Kazuyoshi Ukena^{1,3}

¹Section of Behavioral Sciences, Graduate School of Integrated Arts and Sciences, Hiroshima University, Higashi-Hiroshima 739-8521, Japan; ²Department of Integrative Biology, The Helen Wills Neuroscience Institute, University of California at Berkeley, Berkeley, California 94720; and ³Department of Psychology, The Helen Wills Neuroscience Institute, University of California at Berkeley, Berkeley, California 94720

This report represents the characterization of precursor protein, localization, distribution, and biological action of neurosecretory protein GL (NPGL) in the mouse hypothalamus.



OXFORD
ACADEMIC

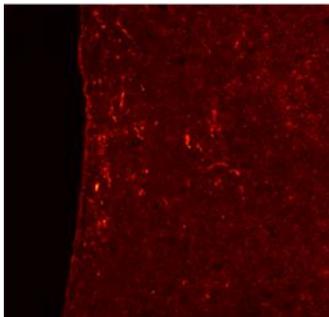


ENDOCRINE SOCIETY
JOURNALS



An Endocrine Society Thematic Issue: Neuroendocrinology 2018

Read our special collection of journal articles published in 2016–2018, focused on neuroendocrinology. Curation of the collection was guided by [Altmetric Attention Scores](#) and Featured Article designations. Clinically relevant topics include a study of patients with pancreatic neuroendocrine tumors, identification of comorbidities associated with acromegaly, analysis of altered HPA axis function in patients with post-traumatic stress disorder, a report of biallelic mutations in KISS1R resulting in normal puberty, and others. Basic science articles highlight the role of PPAR γ in astrocytes, provide a comprehensive review of the genetics of combined pituitary hormone deficiency, describe how a ketogenic diet improves autism-like features, and report on the distribution of neurosecretory protein GL in the mammalian brain. Other basic science contributions describe how oxytocin neurons are activated in the brain, leptin-dopamine signaling in obesity, and more.



【本件リリース先】
文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関



広島大学

広島大学広報グループ
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL : 082-424-4657 FAX : 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

NEWS RELEASE

平成 29 年 4 月 28 日

摂食行動やエネルギー代謝調節に関与する新しい脳内因子をマウスで発見
-食欲調節に関わる脳内基盤の解明に貢献-

【本研究成果のポイント】

- 哺乳類のモデル動物であるマウスの脳から、食欲調節やエネルギー代謝調節に関わる脳内因子（Neurosecretory protein GL と命名、略名 NPGL）を世界で初めて発見しました。
- NPGL の発見は、食欲やエネルギー代謝の複雑な調節メカニズムの解明に繋がることが期待されます。
- 今後、我々ヒトの過食や拒食などの摂食調節メカニズムの解明や肥満対策の創薬への応用が期待できます。

2017年4月28日

ScienceDaily
EurekAlert!
AlphaGalileo

ScienceNewslineなど
全世界中で20以上の
サイトから紹介

ScienceDaily

Your source for the latest research news

Mobile Follow

Breaking News: Learning from

Got Fired from Work?
Relax. You may be owed money.



SD Health Tech Enviro Society Quirky

Science News

from research organizations

New appetite control mechanism found in brain

Study explains why food looks even better when dieting

Date: April 28, 2017

Source: Hiroshima University

Summary: A newly discovered molecule increases appetite during fasting, and decreases it during gorging. The neuron-exciting protein, named NPGL – apparently aims to maintain body mass at a constant, come feast or famine. An evolutionary masterstroke, but not great news for those looking to trim down, or beef up for the summer.

Share:

RELATED TOPICS

FULL STORY

Health & Medicine

- > Obesity
- > Diet and Weight Loss
- > Nutrition
- > Cholesterol

Mind & Brain

- > Dieting and Weight Control
- > Nutrition Research
- > Brain Injury
- > Huntington's Disease



MULTIMEDIA



Professor Kazuyoshi Ukena, Hiroshima University (IMAGE)



Can You Really Control What You Eat? (IMAGE)

AlphaGalileo
Breaking news for the media. Journalists please register for free access to embargoed news, alerts and contact information.

All regions

All categories Science Health Society Humanities Arts Applied science Business

Home
Language English
Content All content
AlphaGalileo
Help
Advertising and Promotion
About us
Prices
Translations
Jobs at AlphaGalileo
Contact us
Conditions of use

News Release
Please register to view contact details

New appetite control mechanism found in brain - reason food looks even better when dieting
28 April 2017 Hiroshima University

A newly discovered molecule increases appetite during fasting - and decreases it during gorging. The neuron-exciting protein, named NPGL - apparently aims to maintain body mass at a constant, come feast or famine. An evolutionary masterstroke, but not great news for those looking to trim down - or beef up for the summer.

Over recent decades, our understanding of hunger has greatly increased, but this new discovery turns things on their head. Up until now, scientists knew that leptin - a hormone released by fatty tissue, reduces appetite, while ghrelin - a hormone released by stomach tissue makes us want to eat more. These hormones, in turn, activate a host of neurons in the brain's hypothalamus - the body's energy control center.

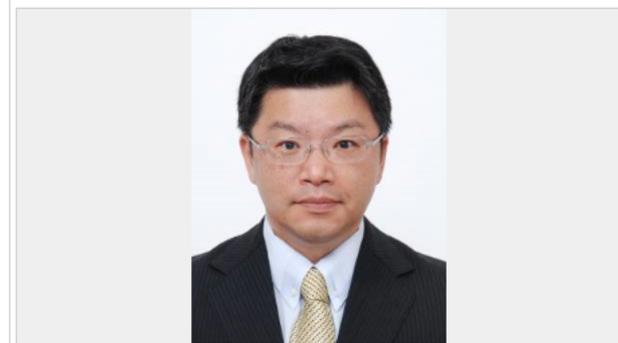
The discovery of NPGL by Professor Kazuyoshi Ukena of Hiroshima University shows that hunger and energy consumption mechanisms are even more complex than we realized - and that NPGL plays a central role in what were thought to be well-understood processes.

ScienceNewsline
Medicine

Care > New Appetite Control Mechanism Found... >

New Appetite Control Mechanism Found in Brain

Published: April 28, 2017.
Released by Hiroshima University



A newly discovered molecule increases appetite during fasting -- and decreases it during gorging. The neuron-exciting protein, named NPGL - apparently aims to maintain body mass at a constant, come feast or famine. An evolutionary masterstroke, but not great news for those looking to trim down -- or beef up for the summer.

Over recent decades, our understanding of hunger has greatly increased, but this new discovery turns things on their head. Up until now, scientists knew that leptin -- a hormone released by fatty tissue, reduces appetite, while ghrelin -- a hormone released by stomach tissue makes us want to eat more. These hormones, in turn, activate a host of neurons in the brain's hypothalamus -- the body's energy control center.

The discovery of NPGL by Professor Kazuyoshi Ukena of Hiroshima University shows that hunger and energy consumption mechanisms are even more complex than we realized. Credit: Kazuyoshi Ukena



EurekAlert!
The Global Source for Science News

AAAAS

HOME NEWS MULTIMEDIA MEETINGS PORTALS ABOUT

PUBLIC RELEASE: 28-APR-2017

New appetite control mechanism found in brain

Reason food looks even better when dieting

HIROSHIMA UNIVERSITY

A newly discovered molecule increases appetite during fasting -- and decreases it during gorging. The neuron-exciting protein, named NPGL - apparently aims to maintain body mass at a constant, come feast or famine. An evolutionary masterstroke, but not great news for those looking to trim down -- or beef up for the summer.

Over recent decades, our understanding of hunger has greatly increased, but this new discovery turns things on their head. Up until now, scientists knew that leptin -- a hormone released by fatty tissue, reduces appetite, while ghrelin -- a hormone released by stomach tissue makes us want to eat more. These hormones, in turn, activate a host of neurons in the brain's hypothalamus -- the body's energy control center.

The discovery of NPGL by Professor Kazuyoshi Ukena of Hiroshima University shows that hunger and energy consumption mechanisms are even more complex than we realized -- and that NPGL plays a central role in what were thought to be well-understood processes.

Professor Ukena first discovered NPGL in chickens after noticing that growing birds grew larger irrespective of diet -- suggesting there was more to energy metabolism than meets the eye. Intrigued, the researchers at HU performed a DNA database search to see if mammals might also possess this elusive substance. They found that it exists in all vertebrates - including humans.

In order to investigate its role, if any, in mammals, Professor Ukena's team fed three groups of mice, on three distinct diets, to see how NPGL levels are altered. The first set of mice was fed on a low-calorie diet for 24 hours. The second group was fed on a high-fat diet for 5 weeks -- and the third lucky group was fed on a high-fat diet, but for an extended period of 13 weeks.



IMAGE: HUNGER AND ENERGY CONSUMPTION MECHANISMS ARE EVEN MORE COMPLEX THAN WE REALIZED. view more >
CREDIT: KAZUYOSHI UKENA

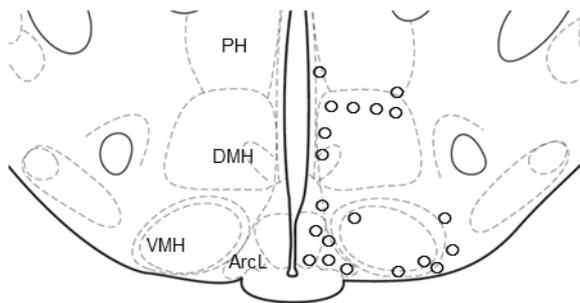
マウスにおいて、NPGLは食欲調節中枢において産出される



●: 細胞体
○: 神経線維

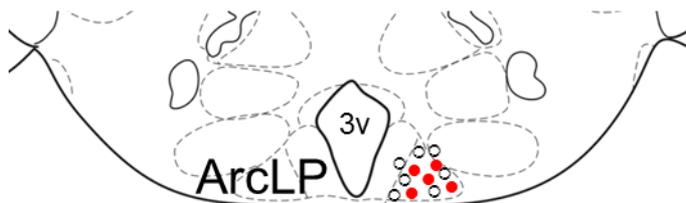
Bregma - 2.03 mm

Rostral

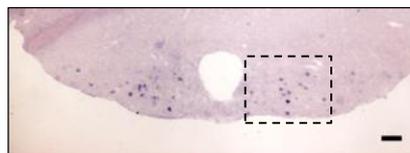


Bregma - 2.53 mm

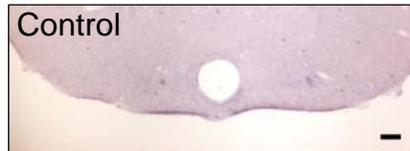
Caudal



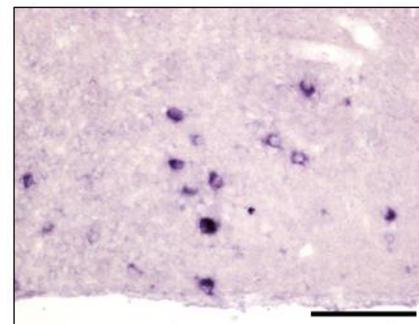
ISH



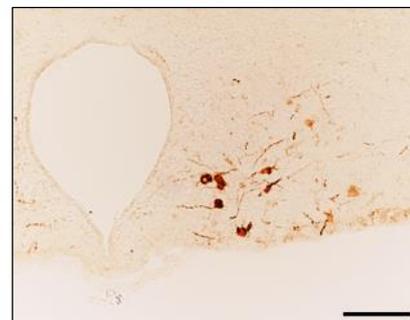
Control



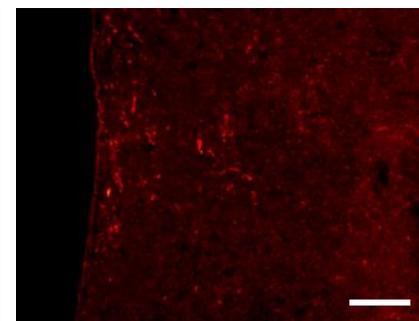
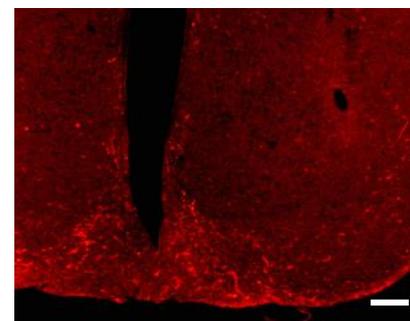
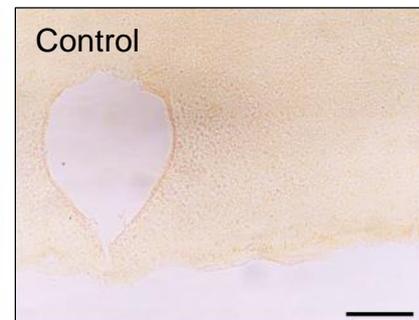
Endocrinology (2017)



IHC



Control

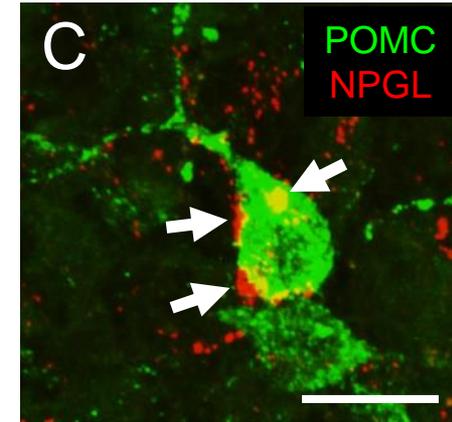
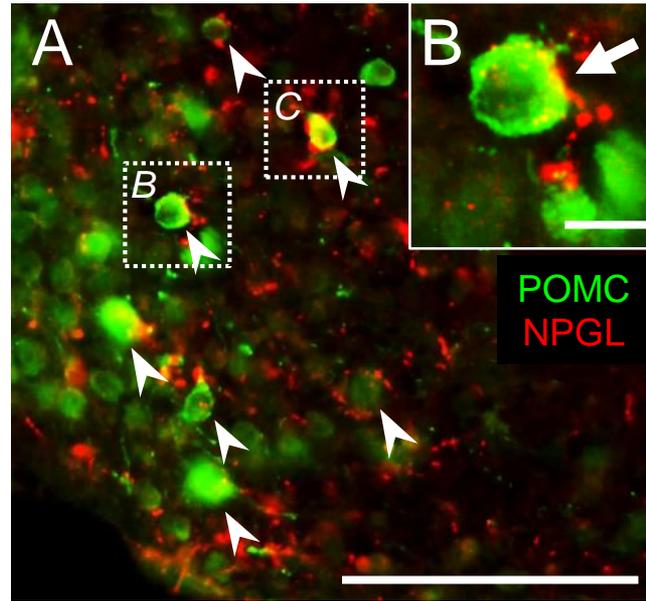
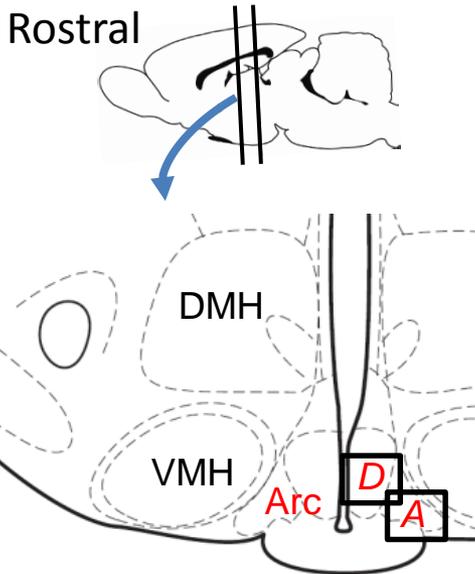


Bars = 100 μm

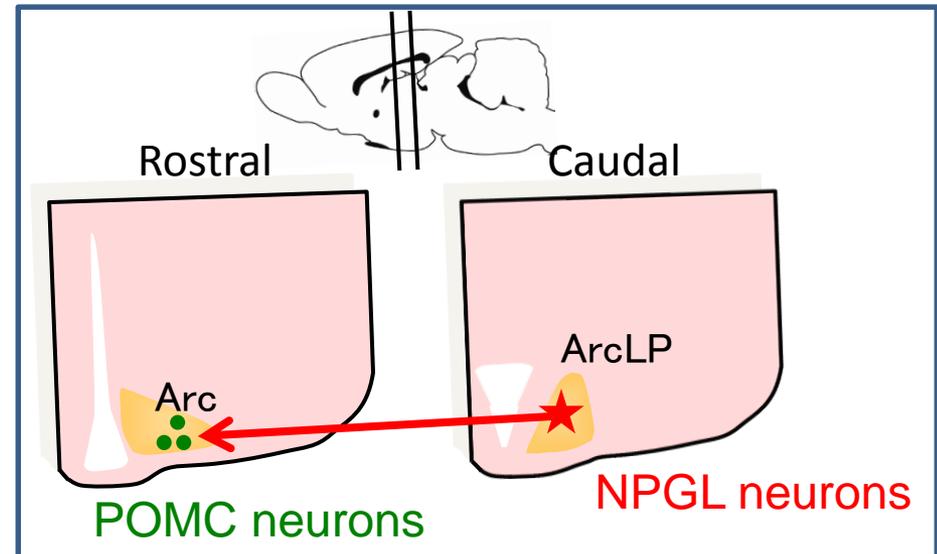
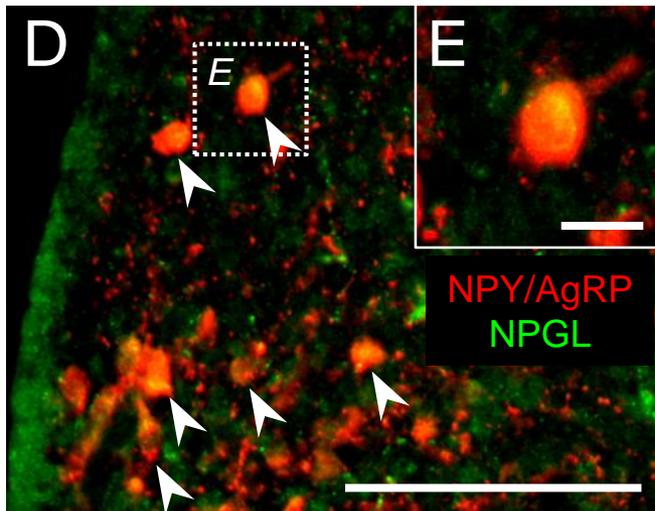
NPGLは、摂食抑制ニューロンに投射している

Endocrinology (2017)

POMC neurons



NPY/AgRP neurons

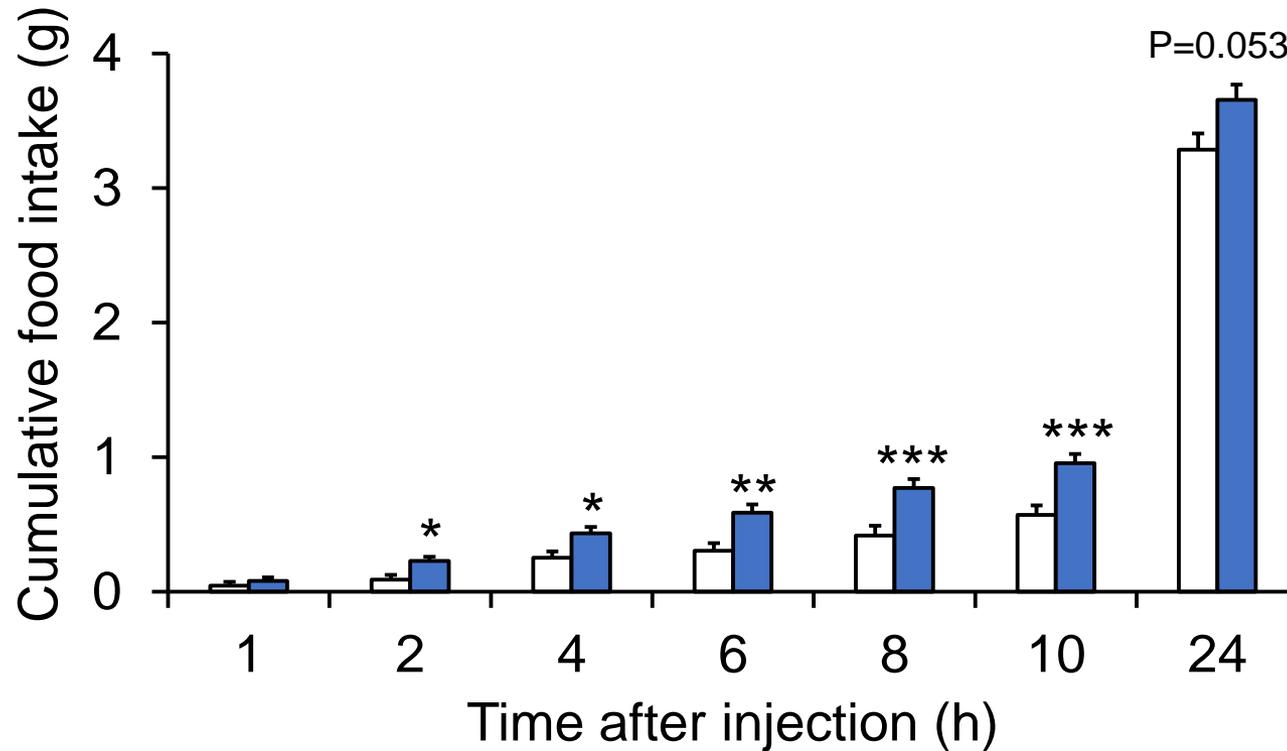


Bars = 100 μ m (A, D), 10 μ m (B, C, E)

マウスの脳室内にNPGLを急性投与すると 摂食量が増加した

Endocrinology (2017)

累積摂食量



n = 8,10
* $P < 0.05$
** $P < 0.01$
*** $P < 0.005$



Neurosecretory protein GL stimulates food intake, de novo lipogenesis, and onset of obesity

Eiko Iwakoshi-Ukena^{1,2†}, Kenshiro Shikano^{1†}, Kunihiro Kondo¹, Shusuke Taniuchi¹, Megumi Furumitsu¹, Yuta Ochi¹, Tsutomu Sasaki³, Shiki Okamoto^{4,5,6}, George E Bentley², Lance J Kriegsfeld⁷, Yasuhiko Minokoshi^{4,5}, Kazuyoshi Ukena^{1,7*}

¹Section of Behavioral Sciences, Graduate School of Integrated Arts and Sciences, Hiroshima University, Higashi-Hiroshima, Japan; ²Department of Integrative Biology and The Helen Wills Neuroscience Institute, University of California at Berkeley, Berkeley, United States; ³Laboratory of Metabolic Signal, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University, Maebashi, Japan; ⁴Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Homeostatic Regulation, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan; ⁵Department of Physiological Sciences, School of Life Science, Sokendai (The Graduate University for Advanced Studies), Hayama, Japan; ⁶Second Department of Internal Medicine (Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Nakagami-gun, Japan; ⁷Department of Psychology and The Helen Wills Neuroscience Institute, University of California at Berkeley, Berkeley, United States

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

NEWS RELEASE



広島大学

広島大学広報グループ
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL : 082-424-6762 FAX : 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

平成 29 年 8 月 16 日

新規脳内因子が過食と脂肪合成を促し肥満を引き起こすことを発見
-エネルギー代謝調節に関わる脳内基盤の解明に貢献-

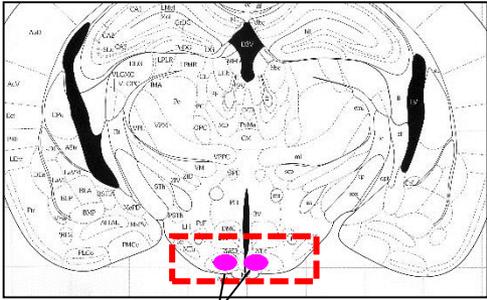
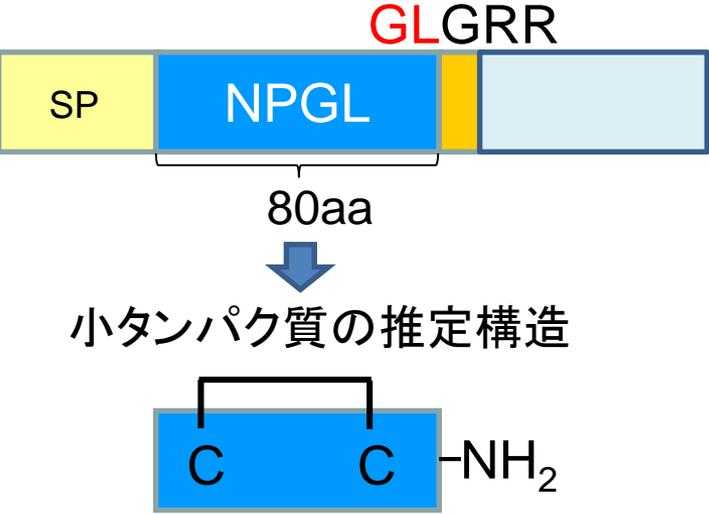
【本研究成果のポイント】

- 研究代表者らが発見した脳内因子（Neurosecretory protein GL と命名、略名 NPGL）が哺乳類のモデル動物であるラットにおいて、過食や肥満に関わることを世界で初めて発見しました。
- これまでの研究では、NPGL が食欲調節に関わることまでを明らかにしていましたが、今回の研究では、食欲調節だけでなく、糖質を脂肪に変換し脂肪蓄積を促進するメカニズムに関与していることを解明しました。
- NPGL は炭水化物摂取を促すため、今後、我々ヒトでの糖質制限の科学的理解や肥満対策の創薬への応用が期待できます。



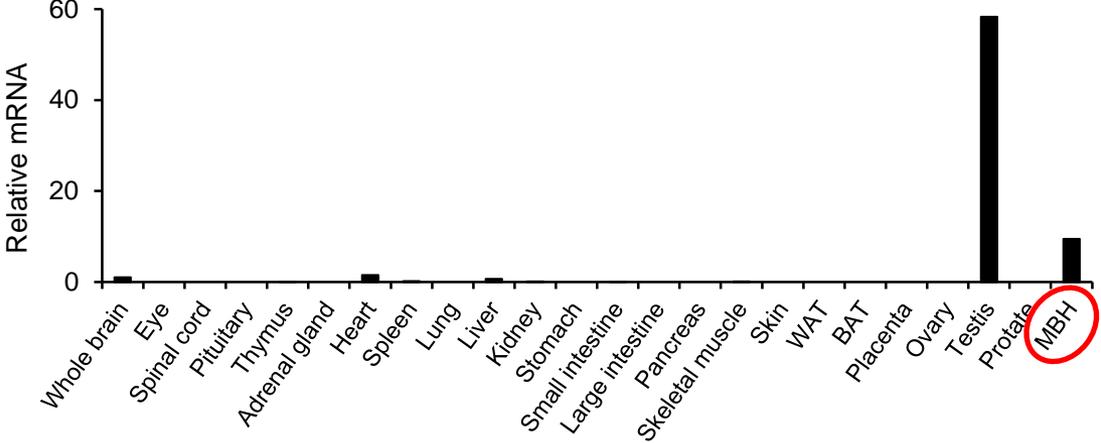
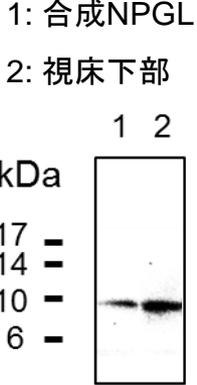
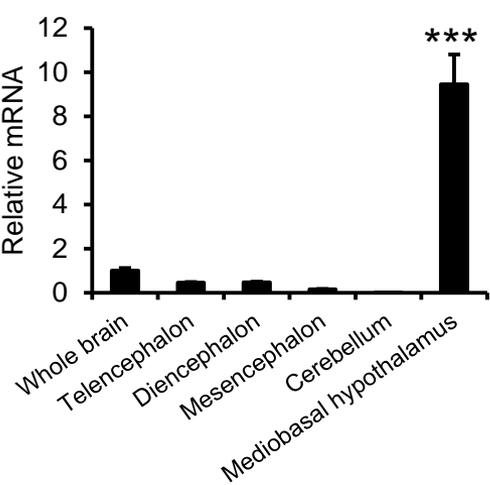
NPGL及びNPGL遺伝子の機能をラットにおいて解析した

eLife (2017)



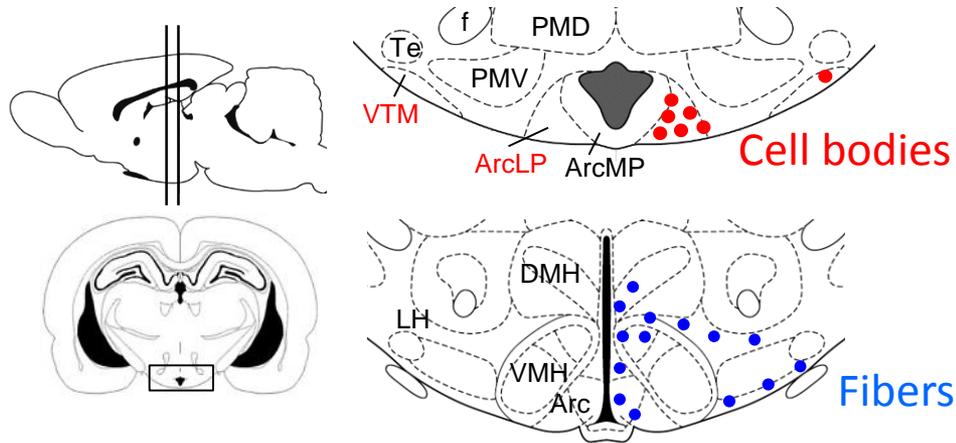
Arcuate nucleus

Mediobasal hypothalamus (MBH)

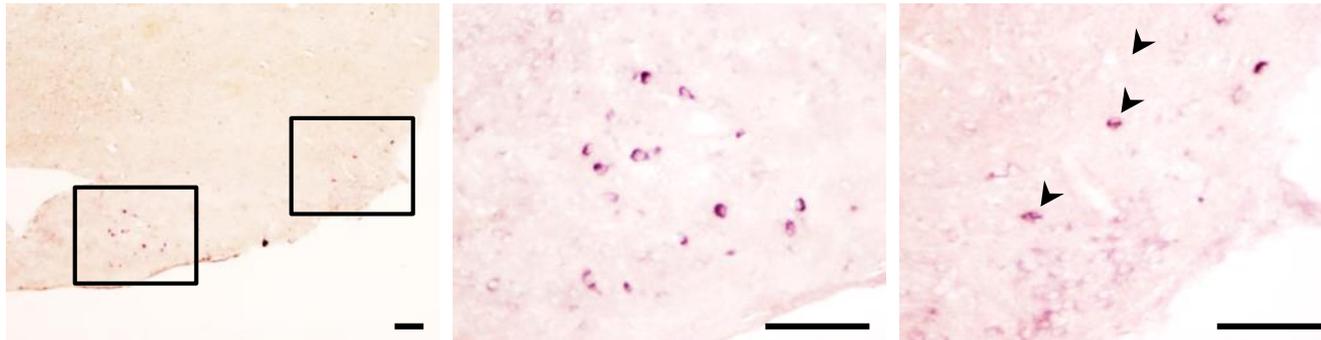


NPGLは食欲調節中枢において産出される

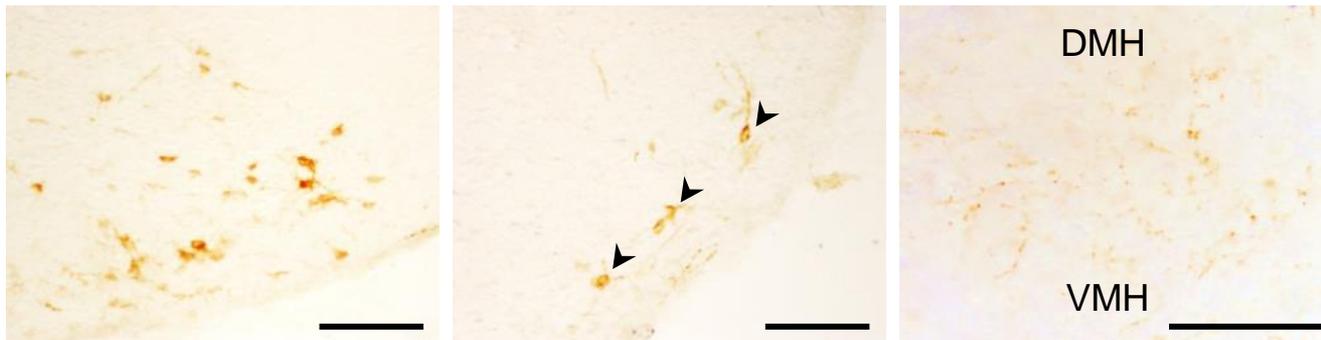
eLife (2017)



ISH



IHC

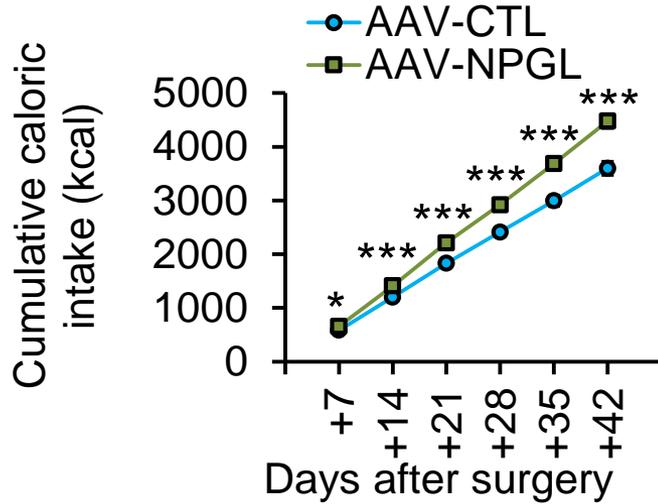


Bars = 100 μ m

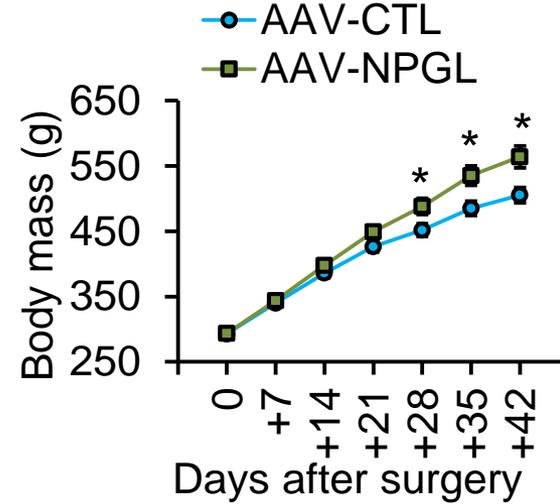
NPGLは、過食を引き起こし、肥満を誘導した

eLife (2017)

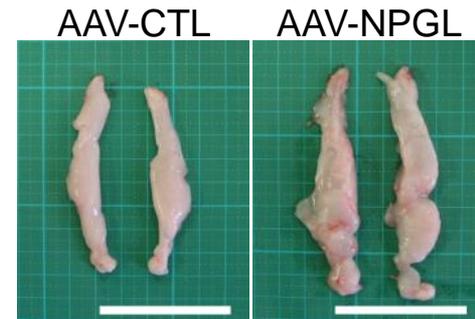
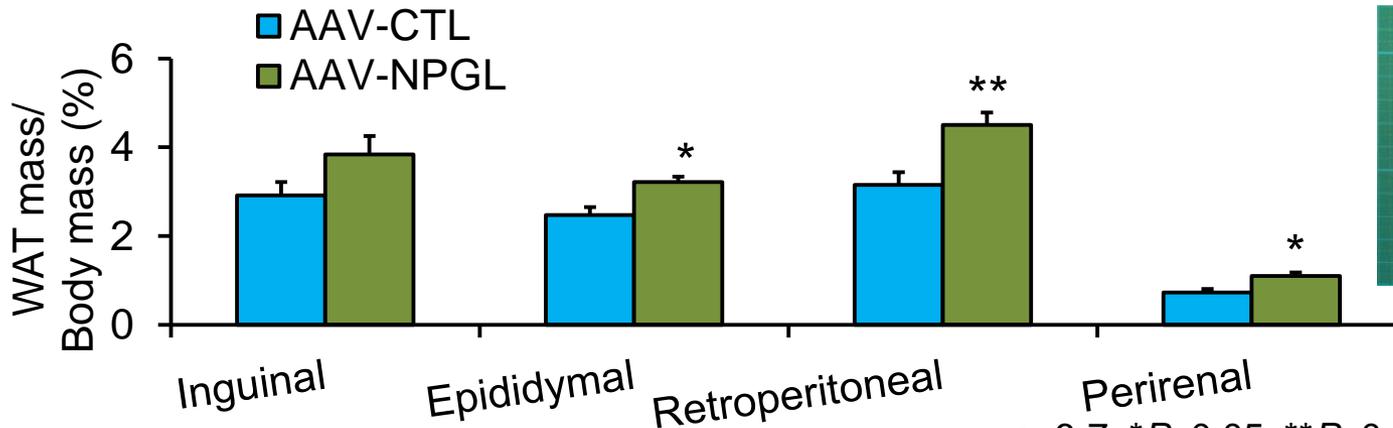
累積摂食量



体重



白色脂肪重量



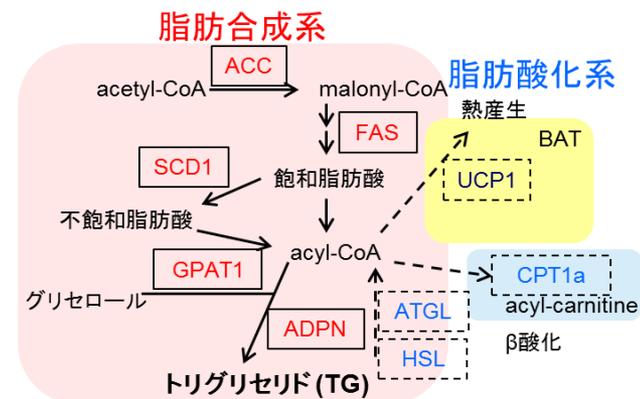
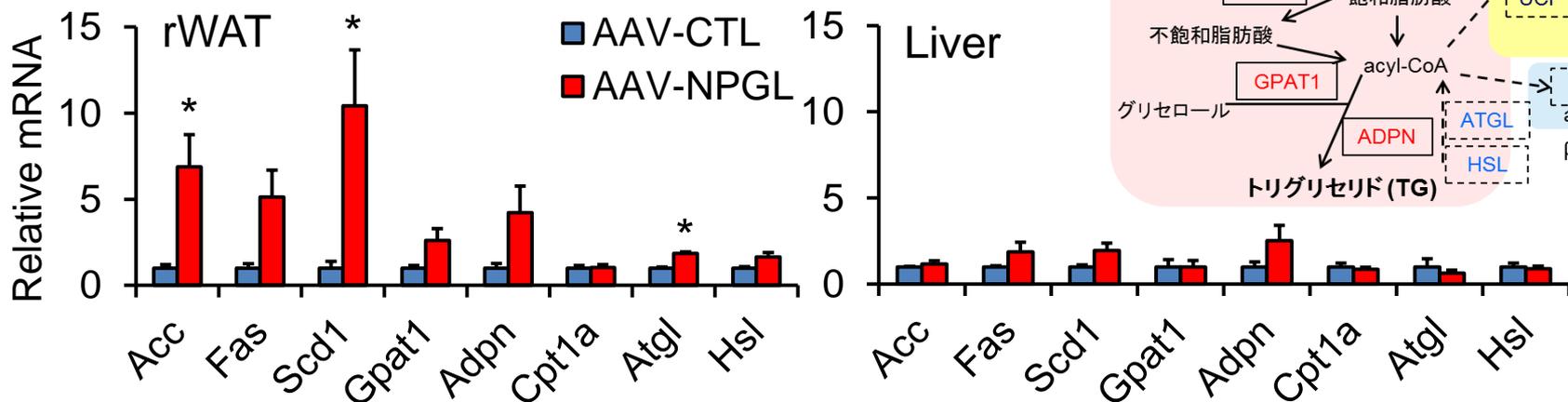
Bars = 5 cm

n=6-7, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.005

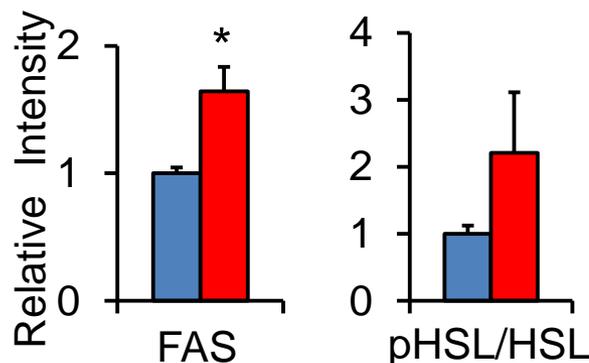
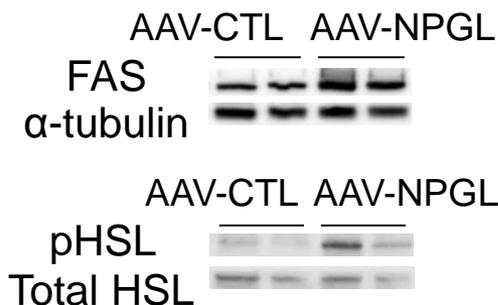
NPGLは過食に加えて、脂肪組織での脂肪合成を亢進させた

eLife (2017)

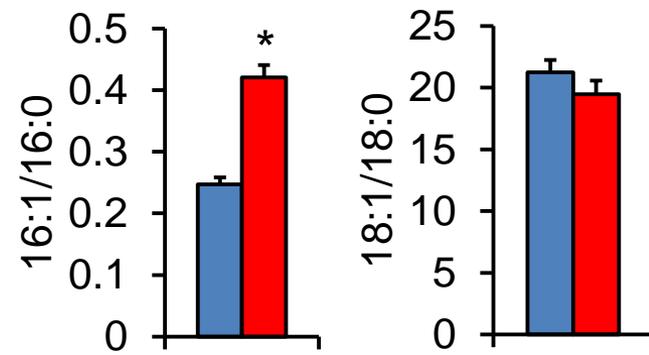
脂肪合成及び脂肪酸化酵素のmRNA発現量解析



脂肪合成及び脂肪酸化酵素のタンパク質発現解析



脂肪酸不飽和化酵素の活性測定

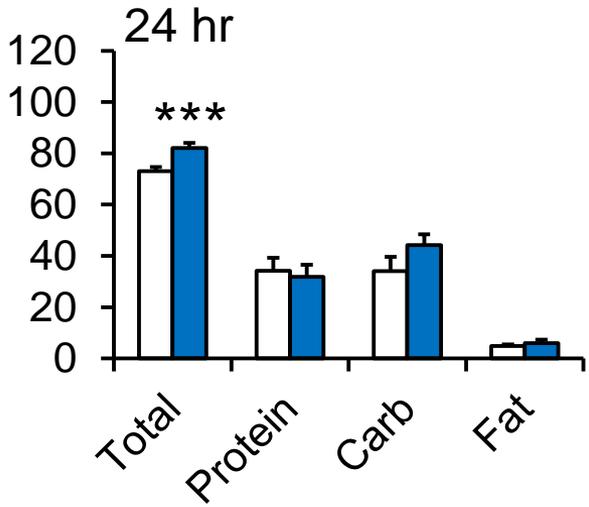
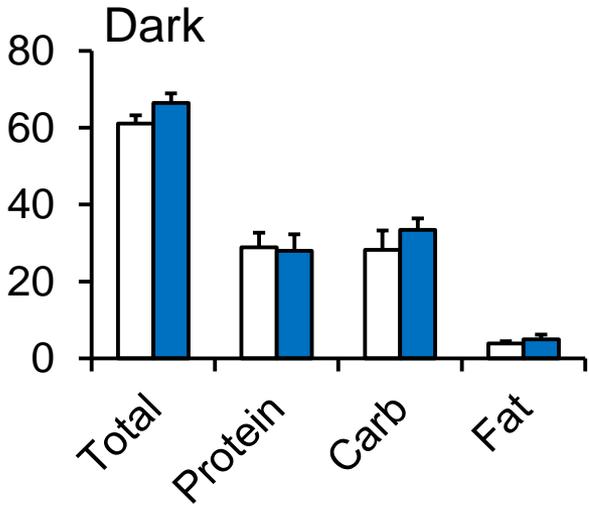
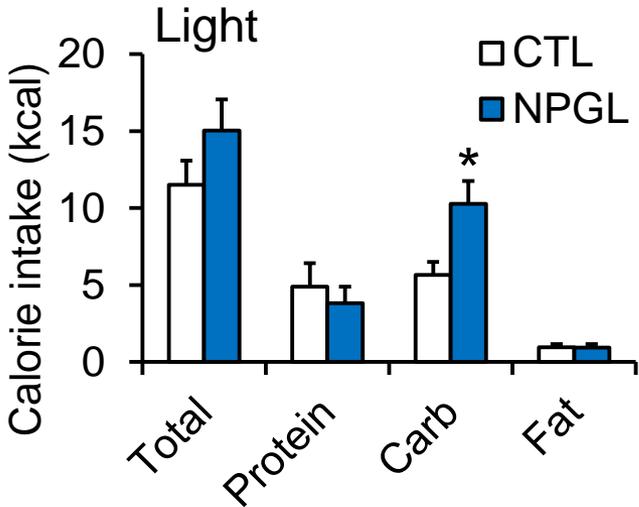


n=6-7, *P<0.05

NPGLは明期において炭水化物摂取を亢進させた

eLife (2017)

栄養素別摂取カロリー



n = 8, * $P < 0.05$, *** $P < 0.005$



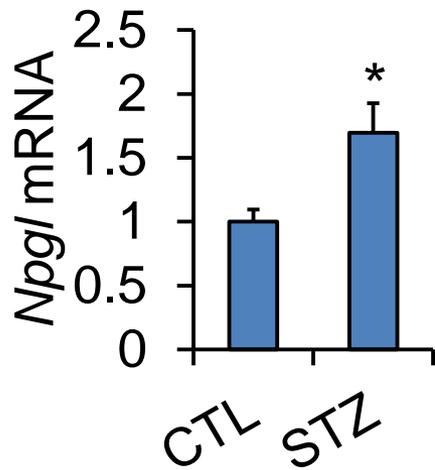
1ケージに3
飼料

飼料の配置は
毎日変更した

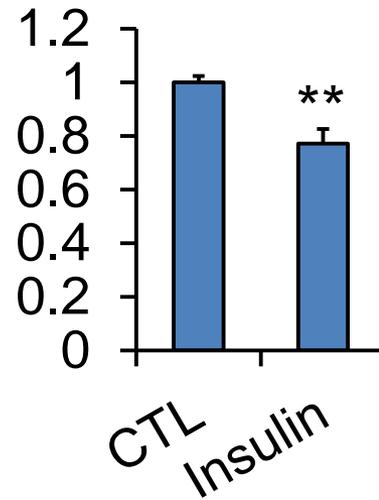
NPGLはインスリン低下により発現が誘導された

eLife (2017)

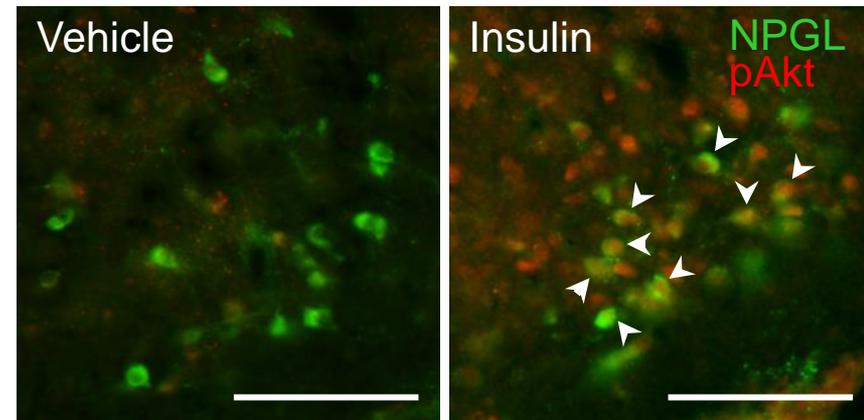
ストレプトゾトシン
(STZ)



インスリン
投与



NPGL産生細胞の
インスリン応答性



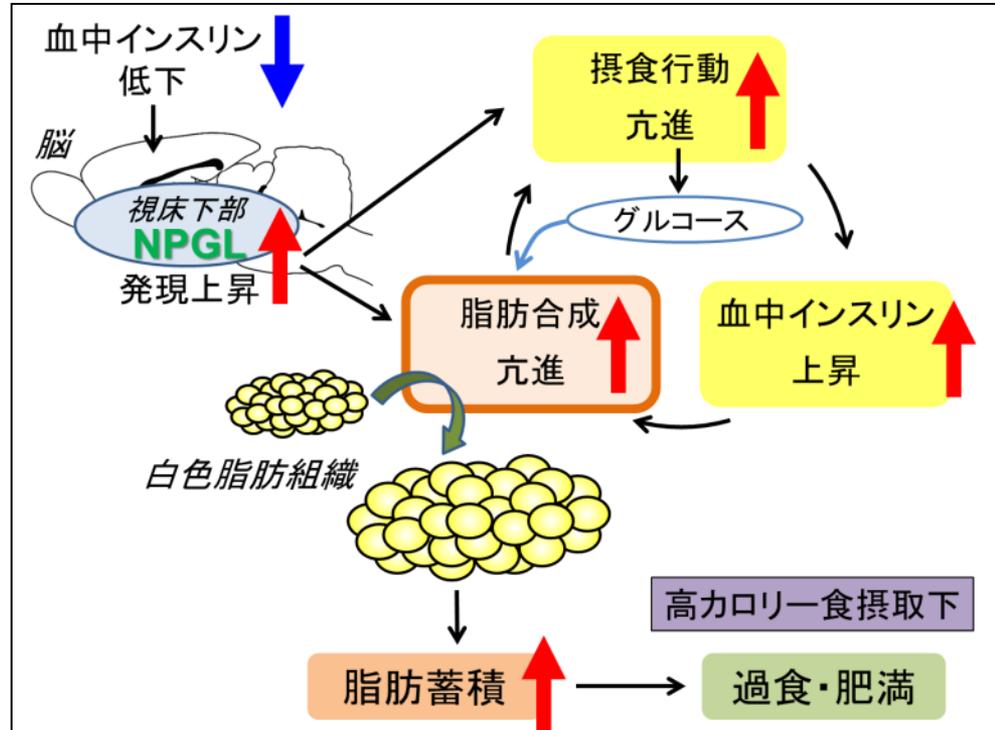
Bars = 100 μ m

n = 7-8, * P <0.05, ** P <0.01

ラットのデータによる考察

eLife (2017)

- **栄養状態が悪い場合:**
インスリンの低下が脳に伝わり、NPGL産生が高まり、摂食行動を促進させる。
- **栄養状態が良い場合:**
食餌由来の脂肪を蓄えるのではなく、新たに生体内で脂肪合成を亢進させ、脂肪として蓄えさせる働きがある。



飢餓への対抗・備え

哺乳類のモデル動物であるマウスとラットから 得られた成果のまとめと今後の可能性

- 末梢組織での脂肪蓄積を調節するユニークな脳因子の発見である(これまでに報告がない経路)
 - 摂食調節やエネルギー代謝調節の理解へ
- 炭水化物摂取を促す作用を見出しているため、昨今着目されている糖質制限ダイエットへの科学的知見を与えられる
 - 効率の良いダイエット方法を確立できる可能性
- 過度の肥満ではなく、多くの中高年が経験する過体重や隠れ肥満のモデル動物となる可能性がある
 - 内臓脂肪蓄積や異所性脂肪蓄積は代謝疾患の発症を促進させるため、対策が必要
 - NPGLを利用したエネルギー代謝疾患モデル動物を作製し、過食や脂肪蓄積を防ぐ医薬品のスクリーニングへ

我々の発見により、今後下記のような 難題が解決できる可能性がある

- 高カロリー食をついつい食べ過ぎてしまうのは何故？
- お腹が空いたときに食べたいと感じるのは何故？
- 食べる量は変わらないのに太ってしまうのは本当？
- 脂vs糖質 どちらが太りやすい？
- 糖質制限はダイエットに有効？健康に悪い？
- 糖質を脂肪にする脳内因子や中枢があるの？
- 脂肪が付くのは悪いこと？
- 肥満は防げるの？

SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

Localization and function of neurosecretory protein GM, a novel small secretory protein, in the chicken hypothalamus

Kenshiro Shikano¹, Yuki Bessho¹, Masaki Kato¹, Eiko Iwakoshi-Ukena^{1,2}, Shusuke Taniuchi¹, Megumi Furumitsu¹, Tetsuya Tachibana³, George E. Bentley², Lance J. Kriegsfeld⁴ & Kazuyoshi Ukena^{1,4}

Recently, we discovered a novel cDNA encoding the precursor of a small secretory protein, neurosecretory protein GL (NPGL), in the hypothalamic infundibulum of chickens. NPGL plays an important role in the regulation of growth and feeding. A database search indicated that the *NPGL* gene has a paralogous gene: neurosecretory protein GM (*NPGM*), also in chickens. We identified cDNA encoding the *NPGM* precursor in chickens. Morphological analysis showed that *NPGM*-containing cells are specifically localized in the medial mammillary nucleus (MM) and infundibular nucleus (IN) in the hypothalamus. In addition, we found that *NPGM* and NPGL are co-localized, especially in the MM. The expression levels of *NPGM* mRNA gradually decreased during post-hatch development, in contrast to those of *NPGL* mRNA. Moreover, we investigated the relationship between *NPGM* and other known factors. *NPGM* was found to be produced in histaminergic neurons in the MM. *NPGM* and histidine decarboxylase, a histamine-producing enzyme, displayed similar expression patterns during post-hatch development. Acute intracerebroventricular injection of *NPGM* decreased food intake, similar to the effect of histamine. To our knowledge, this is the first report of the localization and function of *NPGM* in the brain of vertebrates. These results will further advance the understanding mechanisms underlying energy homeostasis.

Received: 8 September 2017

Accepted: 18 December 2017

Published online: 15 January 2018

**【本件リリース先】**文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関**NEWS RELEASE**

本件の報道解禁につきましては、平成30年
1月15日(月)19時以降(日本時間)にお願
いいたします。

平成30年1月12日

記者説明会（1月15日13時・東広島）のご案内

摂食行動を制御する新しい脳内因子を発見 -食欲調節メカニズムの解明や肥満対策の創薬への応用に期待-

【本研究成果のポイント】

- 研究代表者らが最近発見した摂食促進効果のある脳内因子（Neurosecretory protein GL、略名 NPGL）と同じ構造をもった脳内因子 Neurosecretory protein GM（略名 NPGM）が、それとは反対の摂食抑制作用を有することを今回ニワトリの脳で発見しました。
- このNPGMはニワトリの視床下部領域（※1）に発現しており、中でもヒスタミンニューロン（※2）で産出されることを見出しました。中枢で作られるヒスタミンは、摂食抑制作用や睡眠・覚醒のリズムに関与していることが知られています。
- NPGMもヒスタミンと同様に摂食抑制作用があることを見出しました。今後、ヒトの食欲調節メカニズムの解明や肥満対策の創薬への応用が期待できます。

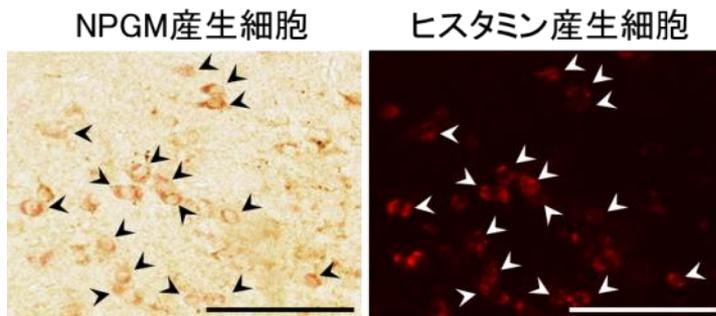
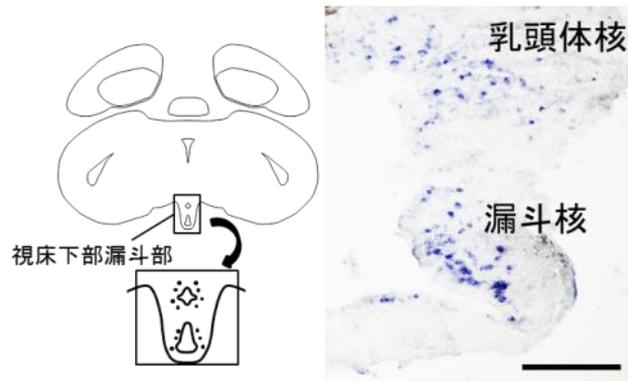
ニワトリにおいて、NPGLのパラログ因子NPGMを発見し、機能解析を行った

Sci. Rep. (2018)

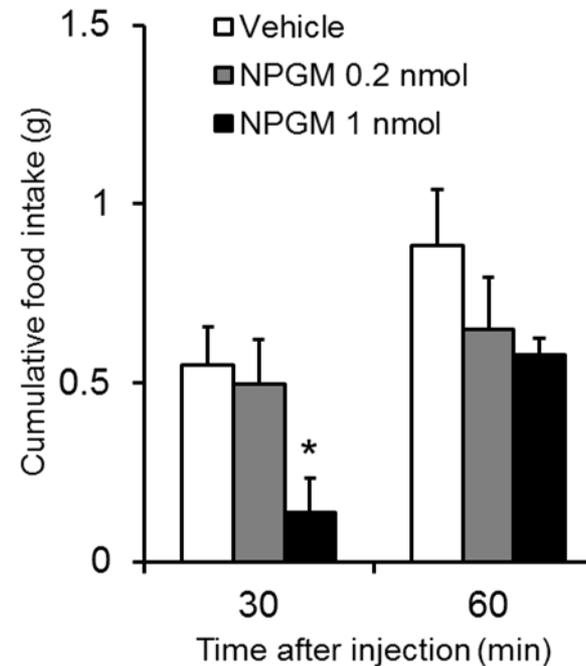
chicken NPGM MEFMWKR-R-WYLQ-LGCVLILNLVYA-----NLDYLKEAPASLGQIDHQCWEVSSHGLVE 53
chicken NPGL MDEGN-RGRIHYNMRLITYSL---LVMGVFCVTPSLCHSQIDPLALGRADPQCWESSSAVLE 58

chicken NPGM MKKLVADPVIALWDFMIFLKESPKPKKHNELFNDLAQNFDWDMYVDCVLSRSRSHGMGRRQLVSP 115
chicken NPGL MRKPRISDSVSGEWFDFMIFLKSSENLKHGALFWDLAQLFWDIYVDCVLSRTHGLGKRQLAKA 120

chicken NPGM RYSS^{*}TYSHRTLQGS^{*}AFTNPF 135
chicken NPGL QQRTITLPSQFTGRNQGMFTHIQ^{*}RSPVLTKKDFEFEDLIK^{*}NHKHKSRSTLLGRITGELGKKRK 182



NPGM投与後の摂食量



今後の研究展開

- 哺乳類でのNPGMの機能解析
- 少ない飼料で効率よく成長する家禽産出への利用

過食や肥満の治療に期待

食欲抑える物質発見

広島大大学院総合科学研究科(東広島市)の浮穴和義教授(46)は神経内分泌学Ⅱたちの研究グループがニワトリの脳内に、食欲を抑える物質があることを発見したと15日に発表した。今後、メカニズムの解明に取り組む。

研究グループは、ニワトリの視床下部で「NPGM」と呼ばれるタンパク質の一種である物質が分

広島大大学院教授グループ ニワトリ脳内で分泌

泌されていることを突き止めた。NPGMを人工合成してヒヨコの脳に投与した結果、食欲が減退し摂食量が減った。

浮穴教授たちはこれまでラットの脳内から、食欲を増したり、脂肪の蓄積を促す物質も発見している。

一連の研究成果をもとに、今後はほ乳類での検証を深め、仕組み



浮穴和義教授

世界的にも注目

早稲田大学院理工学研究科の筒井和義教授(65)は生命理工学Ⅱの話、肥満やメタボリック症候群、摂食に関する疾患の新たな治療にもつながる可能性があり、世界的にも注目される発見だ。医学的に貢献できる重要な成果である。

の解明につなげる。浮穴教授は「過食や肥満に悩む人の治療などに役立つ」と話していた。同日、英科学誌サイエンティフィック・リポーツに発表した。(鈴木直美)



新規脳因子NPGLに関するこれまでの成果

1. Shikano K, Iwakoshi-Ukena E, Kato M, Furumitsu M, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, *Ukena K. **Neurosecretory protein GL** induces fat accumulation in chicks.
Front. Endocrinol. (2019) in press.
2. Shikano K, Bessho Y, Kato M, Iwakoshi-Ukena E, Taniuchi S, Furumitsu M, Tachibana T, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, *Ukena K. Localization and function of **neurosecretory protein GM**, a novel small secretory protein, in the chicken hypothalamus.
Sci. Rep. 8:704 (2018)
3. Shikano K, Taniuchi S, Iwakoshi-Ukena E, Furumitsu M, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, *Ukena K. Chronic subcutaneous infusion of **neurosecretory protein GM** increases body mass gain in chicks.
Gen. Comp. Endocrinol. 265:71-76 (2018)
4. *Ukena K. Avian and murine **neurosecretory protein GL** participates in the regulation of feeding and energy metabolism (Review).
Gen. Comp. Endocrinol. 260:164-170 (2018)
5. Shikano K, Kato M, Iwakoshi-Ukena E, Furumitsu M, Matsuura D, Masuda K, Tachibana T, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, *Ukena K. Effects of intracerebroventricular infusion of **neurosecretory protein GL** on body mass and food and water intake in chicks.
Gen. Comp. Endocrinol. 256:37-42 (2018)
6. Iwakoshi-Ukena E, Shikano K, Kondo K, Taniuchi S, Furumitsu M, Ochi Y, Sasaki T, Okamoto S, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, Minokoshi Y, *Ukena K. **Neurosecretory protein GL** stimulates food intake, de novo lipogenesis, and onset of obesity.
eLife 6:e28527 (2017)
7. Matsuura D, Shikano K, Saito T, Iwakoshi-Ukena E, Furumitsu M, Ochi Y, Sato M, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, *Ukena K. **Neurosecretory protein GL**, a hypothalamic small secretory protein, participates in energy homeostasis in male mice.
Endocrinology 158:1120-1129 (2017)
8. Masuda K, Furumitsu M, Ooyama H, Iwakoshi-Ukena E, *Ukena K. Synthesis of **neurosecretory protein GM** composed of 88 amino acid residues by native chemical ligation.
Tetrahedron Lett. 57:804-807 (2016)
9. Masuda K, Furumitsu M, Taniuchi S, Iwakoshi-Ukena E, *Ukena K. Production and characterization of **neurosecretory protein GM** using *Escherichia coli* and Chinese Hamster Ovary cells.
FEBS Open Bio 5:844-851 (2015)
10. Masuda K, Ooyama H, Shikano K, Kondo K, Furumitsu M, Iwakoshi-Ukena E, *Ukena K. Microwave-assisted solid-phase peptide synthesis of **neurosecretory protein GL** composed of 80 amino acid residues.
J. Pept. Sci. 21:454-460 (2015)
11. *Ukena K, Iwakoshi-Ukena E, Taniuchi S, Bessho Y, Maejima S, Masuda K, Shikano K, Kondo K, Furumitsu M, Tachibana T. Identification of a cDNA encoding a novel small secretory protein, **neurosecretory protein GL**, in the chicken hypothalamic infundibulum.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 446:298-303 (2014)

学会発表賞受賞

1. **第22回アディポサイエンスシンポジウム 若手優秀研究奨励賞** 鹿野健史朗、松浦大智、齋藤鷹也、越智祐太、古満芽久美、岩越栄子、浮穴和義「視床下部分泌性小タンパク質NPGLはマウスにおいてエネルギーホメオスタシスを制御する」大阪2017年8月19日
2. **第34回内分泌代謝学サマーセミナー 優秀ポスター賞** 浮穴和義、岩越栄子、鹿野健史朗、近藤邦裕、谷内秀輔、益田恵子、別所裕紀、古満芽久美「視床下部で新たに発見した分泌性小タンパク質の生理機能解析」福岡2016年7月15日
3. **第40回日本比較内分泌学会大会 若手研究者最優秀発表賞** 鹿野健史朗、近藤邦裕、益田恵子、岩越栄子、古満芽久美、浮穴和義「Effect of a hypothalamic neurosecretory protein on food preference」広島2015年12月13日
4. **第39回鳥類内分泌研究会 若手研究奨励賞** 加藤正暉、鹿野健史朗、益田恵子、岩越栄子、浮穴和義「ニワトリの脳内における2種類の新規視床下部分泌性小タンパク質の生理機能」兵庫2015年11月22日
5. **第46回若手ペプチド夏の勉強会 優秀講演賞** 益田恵子、大山晴香、鹿野健史朗、近藤邦裕、古満芽久美、岩越-浮穴栄子、浮穴和義「マイクロウェーブを用いたFmoc固相法による2つの新規視床下部小タンパク質の合成」京都2014年8月5日
6. **第32回内分泌代謝学サマーセミナー ベストポスター賞** 別所裕紀、鹿野健史朗、近藤邦裕、岩越-浮穴栄子、古満芽久美、谷内秀輔、益田恵子、前嶋 翔、浮穴和義「新規視床下部分泌性小タンパク質の褐色脂肪組織への影響」山梨2014年7月11日
7. **日本動物学会中国四国支部第66回大会 若手研究者優秀発表賞** 鹿野健史朗、谷内秀輔、岩越-浮穴栄子、別所裕紀、前嶋 翔、益田恵子、近藤邦裕、古満芽久美、橘 哲也、浮穴和義「新規視床下部分泌性小タンパク質(NPGM)はニワトリの体重増加を亢進させる」岡山2014年5月11日
8. **第40回日本神経内分泌学会学術集会 若手研究奨励賞** 谷内秀輔、鹿野健史朗、近藤邦裕、別所裕紀、前嶋 翔、益田恵子、古満芽久美、岩越栄子、浮穴和義「視床下部で見つけた新規神経ペプチド前駆体遺伝子のラットの成長と脂肪蓄積に対する影響」宮崎2013年10月26日
9. **第36回内藤コンファレンス「分子からみたエネルギーバランスと摂食行動の制御」優秀発表賞** Taniuchi S, Shikano K, Kondo K, Maejima S, Iwakoshi-Ukena E, Ukena K「Functional analysis of a novel hypothalamic neuropeptide gene in the rat」, The 36th Naito Conference on “Molecular Aspects of Energy Balance and Feeding Behavior”, Sapporo, Japan, 札幌2013年9月13日
10. **第28回日本下垂体研究会学術集会 優秀発表賞** 谷内秀輔、鹿野健史朗、近藤邦裕、前嶋 翔、益田恵子、別所裕紀、古満芽久美、岩越栄子、浮穴和義「視床下部で発見した新規神経ペプチド前駆体遺伝子の機能解析」岩手2013年8月9日
11. **日本動物学会中国四国支部第65回大会 若手研究者優秀発表賞** 別所裕紀、岩越-浮穴栄子、古満芽久美、前嶋 翔、谷内秀輔、橘 哲也、浮穴和義「ニワトリで発見した新規神経ペプチドはヒスタミンニューロンに発現している」徳島2013年5月12日
12. **第37回日本比較内分泌学会大会 若手研究者最優秀発表賞** 前嶋 翔、岩越栄子、佐藤慧太、坂本浩隆、坂本竜哉、浮穴和義「ラットの視床下部新規神経ペプチドの形態学的解析－既知の生理活性物質との相関と絶食処理に伴う変化－」福井2012年11月30日
13. **日本動物学会中国四国支部第63回大会 若手研究者優秀発表賞** 佐藤真実、岩越-浮穴栄子、浮穴和義「マウス視床下部における摂食調節に関わる新規遺伝子のmRNA発現解析」香川2011年5月15日
14. **第35回日本比較内分泌学会大会 若手研究者最優秀発表賞** 岩越栄子、田中幸恵、橘哲也、浮穴和義「視床下部における新規摂食調節関連遺伝子の発見」静岡2010年11月20日

特許関係

1. 【取得】国内特許番号P5875105、発明者：浮穴和義・岩越栄子・益田恵子・古満芽久美、発明の名称：ポリペプチド、ポリペプチドの製造方法、摂食調節組成物および摂食量の調節方法、出願人：広島大学、登録日：2016年1月29日
2. 【出願】特願2014-206791、発明者：浮穴和義・岩越栄子・谷内秀輔・鹿野健史朗・近藤邦裕、発明の名称：成長ホルモン発現抑制剤、成人成長ホルモン分泌不全症モデル非ヒト動物、成人成長ホルモン分泌不全症モデル非ヒト動物の作製方法、褐色脂肪細胞の機能調整剤、脂肪蓄積症モデル非ヒト動物及び脂肪蓄積症モデル非ヒト動物の作製方法、出願人：広島大学、出願日：2014年10月7日
3. 【出願】特願2013-219578、発明者：浮穴和義・岩越栄子・谷内秀輔・鹿野健史朗・近藤邦裕、発明の名称：ポリペプチド、核酸、発現ベクター、形質転換体、成長ホルモン発現抑制剤、非ヒト動物及び非ヒト動物の作製方法、出願人：広島大学、出願日：2013年10月22日
4. 【出願】特願2011-248006、特開2012-211121、発明者：浮穴和義・岩越栄子・益田恵子・古満芽久美、発明の名称：ポリペプチド、ポリペプチドの製造方法、摂食調節組成物および摂食量の調節方法、出願人：広島大学、出願日：2011年11月11日、公開日：2012年11月1日

研究費支援

- 科学研究補助金(若手研究A、基盤研究B、基盤研究C、挑戦的萌芽研究、新学術研究領域、国際共同研究加速基金)
- 日本学術振興会 特別研究員奨励費
- 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 生物系特定産業技術研究支援センター
- 民間研究助成財団(東レ科学振興会、武田科学振興財団、三島海雲記念財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、すかいらーくフードサイエンス研究所、浦上食品・食文化振興財団、花王健康科学研究会、糧食研究会、旗影会)

研究室メンバー

現在のメンバー(2019) 過去のメンバー

ポスドク

岩越栄子

研究補助員

古満芽久美

大学院生

成松勇樹 (M1)

門田惇希 (M1)

学部生

内藤万菜 (B4)

森脇翔悟 (B4)

ポスドク

谷内秀輔

前嶋翔

研究補助員

大山晴香

田中幸恵

大学院生

鹿野健史朗

益田恵子

近藤邦裕

別所裕紀

松浦大智

加藤正暉

越智祐太

齋藤鷹也

大口悦宏

佐藤瑠奈

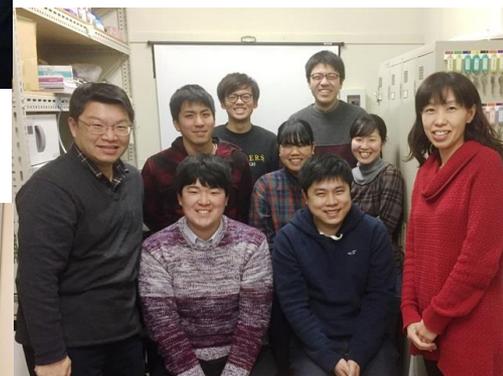
佐藤真実

学部生

山崎玲子

山本拓宜

後藤春菜



Lance Kriegsfeld (UC Berkeley)
George Bentley (UC Berkeley)



科研費
KAKENHI

研究費(一部)

生研センター

科研費(若手A, 基盤B,
新学術・公募, 国際科研)