

PRESS RELEASE (2014-03-14)



海洋生物資源科学科

〒252-0880 神奈川県藤沢市亀井野 1866

TEL・FAX : 0466-84-@@@@

E-mail: メールアドレス@nihon-u.ac.jp

URL: <http://hp.brs.nihon-u.ac.jp/~kaiyo/index.html>

## 絶食中のゾウアザラシ新生児の血糖維持機構 -インシュリン抵抗性の発生メカニズムに迫る-

### 研究成果のポイント

- ・ カリフォルニア大学への派遣研究に行なったキタゾウアザラシの絶食に関する研究で成果を得た.
- ・ キタゾウアザラシの新生児において、授乳期直後の2～3ヶ月にわたる絶食の後期に起こるインシュリン抵抗性の発生機構の解明を目指した.
- ・ インシュリン抵抗性の発生には（1）絶食による腎傍糸球体装置-肝臓-肺毛細血管のレニン-アンギオテンシン系（systemic RAS）の亢進、およびそれにより誘発される（2）末梢組織中の腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）の発現上昇と（3）アディポネクチン発現低下が関与している可能性を示した.

### 研究成果の概要

キタゾウアザラシの新生児は約2ヶ月間の授乳後、2～3ヶ月間絶食をしながら成長する。絶食後期にインシュリン抵抗性（IR）が起こり血液中の糖が組織に取り込まれにくくなり、結果として血糖が保持される可能性が指摘されていた。IRはII型糖尿病患者に見られる現象で、近年ヒトではその発生機構が解明されつつあるが、アザラシ類ではその発生機構は不明であった。我々は絶食中のキタゾウアザラシの新生児を対象として、血液および組織中のIR関連因子の動態を解析した。その結果、（1）絶食後期により systemic RAS が極度に亢進する一方で組織中のRASの亢進は認められない、（2）絶食中に筋肉中のTNF- $\alpha$ 発現が上昇する、（3）絶食中に脂肪組織中のアディポネクチン発現が減少することを見いだした。これらの結果より、キタゾウアザラシでは絶食による脱水でまず血中アンギオテンシンII濃度が上昇し、その作用で組織中TNF- $\alpha$ が上昇して細胞のインシュリンシグナリング経路を直接阻害するとともに、IRを改善する作用をもつアディポネクチンの発現を低下させることによりIRが誘発される可能性があることを示した。

## 研究成果の詳細

(背景) キタゾウアザラシは生涯にわたり絶食と摂餌の時期を繰り返す動物として知られ、新生児 (pups) も絶食する。海岸で産み落とされた pups が約 2 ヶ月間の授乳で急激に脂肪を蓄えると、母親は摂餌のため海へ去り、海岸に残された pups は 2~3 ヶ月にわたり絶食し、その間にも体を成長させるという驚異的なことをしてのける。血糖は脳の活動や体の成長にとって必要であり、絶食中彼らがどのように血糖を維持するのかについて研究が重ねられてきた。過去の研究より、絶食後期に組織が糖を取り込みにくくなる「インシュリン抵抗性 (IR)」様の状態に陥ることが分かっていたが、その発生機構は不明であった。一方で近年、ヒトにおいて肥満が IR を誘発する機構が明らかにされつつあり、肥満による組織中でのレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の活性化と免疫反応の誘発がその発生に関与することが明らかになっている。本研究では、絶食中のキタゾウアザラシでも同様の機構が IR 発生に関与するか否かを明らかにすることを目指した。

(研究手法) 2012 年 2 月~3 月、アメリカ合衆国カリフォルニア州 Año Nuevo State Park で絶食しているキタゾウアザラシの新生児を対象として、絶食初期・中期および後期に局部麻酔下で血液および脂肪・筋肉組織を採取した。IR の発生に関連があることが知られている RAS の構成要素の発現動態を血液および組織で調べるとともに、インシュリンシグナルを阻害する可能性のある免疫関連因子 (TNF- $\alpha$ , MCP-1) および IR を改善する作用をもつアディポネクチン (Acrp30) の組織中での発現動態を各々調べた。

(研究成果) 解析の結果、絶食後期に血中のレニン活性やアンジオテンシン II (ANGII) の濃度が急激に上昇する一方で、筋肉や脂肪での RAS 関連因子の発現は変化しなかった。また、筋肉および脂肪での TNF- $\alpha$  発現が上昇し、脂肪での Acrp30 の発現が低下した。炎症の指標である MCP-1 の発現には変化が認められなかった。以上の結果から、絶食中のキタゾウアザラシでは、餌止めににより外部からの水の供給が絶たれ、脂肪の分解などで代謝水を得るが、絶食後期になると代謝水も得にくくなり体内の水分が減少する→水分枯渇により systemic RAS が活性化され、血中 ANGII 濃度が上昇する→ANGII が筋肉での TNF- $\alpha$  発現を増加させるとともに、脂肪での Acrp30 の発現を低下させる→ANGII および TNF- $\alpha$  がインシュリンのシグナル伝達を直接妨げると同時に、Acrp30 によるシグナル伝達の改善が弱まる→組織での IR が生じる、という現象が起きていると推測された。なお、肥満による組織の炎症や RAS の活性化は起こらないため、ヒトにおける病的な IR の発症メカニズムとは機構を異にすると結論づけられた。

(今後の展望) キタゾウアザラシは、新生児の時期だけでなく、繁殖活動や換毛期にも絶食するため、生涯にわたって長期にわたる絶食と摂餌の時期を繰り返す。このような動物は、絶食中の血糖のコントロールや脂質の利用方法、ATP 合成のための栄養素とルートの確保などについて研究するための良いモデル生物となる。特に脂肪の代謝は重要で、栄養源を脂肪に頼ることのできる期間が絶食に耐えられる期間であるため、その制御を究明することで絶食の生理メカニズムの理解が深まるだろう。

## 発表論文の概要

### 研究論文名：

Activation of systemic, but not local, renin-angiotensin system is associated with up-regulation of TNF- $\alpha$  during prolonged fasting in northern elephant seal pups

### 著者：

Suzuki M<sup>1,2</sup>, Vázquez-Medina JP<sup>1</sup>, Viscarra JA<sup>1</sup>, Soñanez-Organis JG<sup>1</sup>, Crocker DE<sup>3</sup>, Ortiz RM<sup>1</sup>

1. Department of Molecular & Cellular Biology, University of California Merced, Merced, CA 95343, USA

2. College of Bioresource Sciences, Nihon University, Fujisawa, Kanagawa 252-0880, Japan

3. Department of Biology, Sonoma State University, Rohnert Park, CA 94928, USA

公表雑誌：Journal of Experimental Biology 216: 3215-3221.

\* 本研究は上記の号の表紙に取り上げられた。



公表日：2013年8月

## お問い合わせ先

日本大学生物資源科学部海洋生物資源科学科 海洋生物生理学研究室

鈴木美和 (すずき みわ)

TEL/FAX 0466(84)3677

E-mail: [suzuki.miwa@nihon-u.ac.jp](mailto:suzuki.miwa@nihon-u.ac.jp)

文責：海洋生物生理学研究室 専任講師 鈴木美和