

課題E 「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子（生涯健康脳）」  
生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤、環境要因、その失調の解明

1) 研究課題名

「生体恒常性維持における視床下部ネスファチン回路網と迷走神経を介した末梢環境情報」

2) 所属機関名 / 氏名

自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 矢田 俊彦

3) 目的

視床下部<弓状核-室傍核>軸による摂食・代謝・リズム・睡眠・ストレス・学習機能調節の解明を進め、同時に、末梢 迷走神経求心路 <弓状核-室傍核>の伝達経路を解析する実験系を確立する。これらのアプローチを統合し、末梢から直接または迷走神経求心路を介して<弓状核-室傍核>経路に作用して脳と全身の恒常性を維持するホルモン、食事・食品成分・生薬成分を明らかにする。最終的に、現在治療困難な中枢神経疾患（摂食・リズム・睡眠障害、うつ病、認知症）や国民病的な生活習慣病（肥満、高血圧、代謝障害）に対する全身 脳連関の視点からの新規予防・治療法開発に向けた学術基盤を構築することを目的とする（図）。

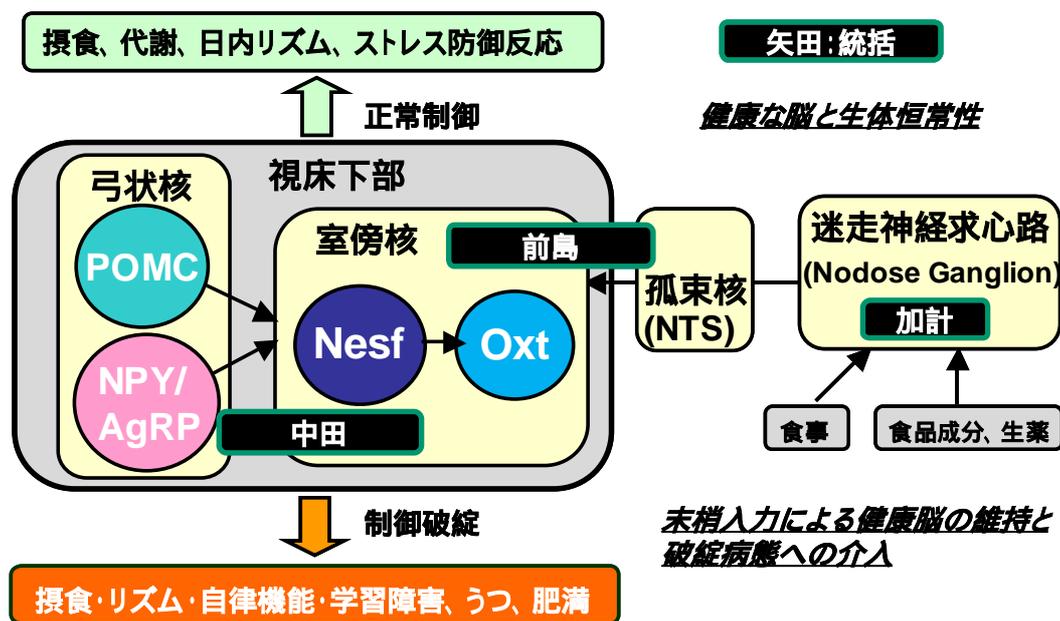


図. 視床下部<弓状核-室傍核>軸と迷走神経求心路による健康脳と生体恒常性維持の研究課題と実施体制

4) 概要

摂食調節は、全身代謝因子が視床下部の摂食一次中枢である弓状核で感知され、摂食二次(統合)中枢である室傍核で他の情報と統合されて摂食行動が指令される。室傍核は、神経内分泌・ストレス応答・リズム・自律神経のセンターでもある。さらに、我々は弓状核特異的なシグナル分子欠損により過食・肥満・高血圧・骨代謝異常を見出している。そこで、<弓状核-室傍核>軸が生

体恒常性制御の統合機能を持つとの仮説を立て、検証する(図)。

弓状核の機能は摂食亢進性の NPY/AgRP ニューロンと摂食抑制性の POMC( $\alpha$ MSH を分泌)ニューロンにより十分説明されるので、それらの末梢環境情報による調節機構を明らかにする。一方、室傍核の機能を説明する分子細胞機序は未解明であったが、我々は、室傍核 Nesfatin-1 ニューロンがパラクリンにオキシトシンニューロンを活性化し摂食を抑制する神経機構を発見した(Maejima, Yada et al: Cell Metab 10:355-,2009)。中枢 Nesfatin-1 はストレスにも関与し、血圧・交感神経調節作用を持つ。そこで、室傍核 Nesfatin-1 の調節と作用の解析により室傍核の生体恒常性制御機能の解明を図る。

脳は血液 脳関門により堅固に守られているため、末梢から中枢神経系へのアクセスは容易でない。我々は、求心性迷走神経は末梢情報を感知して脳に伝える重要な経路であることに注目し、新しい実験法を開発してこの経路を解明し、この経路を介して<弓状核-室傍核>および重要な脳領域にシグナル伝達する物質を探索する。

本研究により<弓状核-室傍核>軸による摂食・リズム・ストレス・代謝調節、食 脳連関の解明が進み、さらに末梢 迷走神経求心路 <弓状核-室傍核>の伝達経路が解明されることが期待される。その結果、末梢介入(食事、食品成分、生薬)により脳の健康ひいては全身恒常性を維持し、現在治療困難な中枢神経疾患や国民病的な生活習慣病に対する全身 脳連関の視点からの新規予防・治療法開発に向けた学術基盤を構築することを目指す(図)。

#### 5) 実施体制(図を参照)

研究の統括：矢田俊彦

末梢環境情報による弓状核の調節、弓状核 室傍核の神経投射と血圧・交感神経出力の解析、及び、室傍核 Nesfatin-1・オキシトシンの遺伝子発現の解析と操作：中田正範

摂食行動実験、及び、室傍核 Nesfatin-1・オキシトシンニューロンの神経回路と摂食・リズム機能の解析：前島裕子、SEDBAZAR UDVAL(リサーチ・アシスタント)

末梢 迷走神経求心路 <弓状核-室傍核>伝達経路解析、及び、求心性迷走神経ニューロン実験系の確立：加計正文、岩崎有作(ポスト・ドクター)