



自治医科大学

2012 年 3 月 19 日

自治医科大学医学部

満腹感を生むメカニズムの一端を解明

— 食事とネスファチンの関係 —

最近の研究により、脳の視床下部の室傍核に存在する Nesfatin-1（ネスファチン）というタンパク質が摂食量に関与することが明らかにされましたが、どのようにしてネスファチンの量が調節されるのかについては不明でした。一方、これまでに、食事摂取によって室傍核のネスファチンの量が増加することは分かっていました。

本研究では、食事摂取によって血中濃度が増加するグルコースとインスリンが、室傍核のネスファチンを含有するニューロンにどう働きかけるかを検討しました。マウスの室傍核から神経細胞を単離し、その活性状態を細胞内カルシウム濃度($[Ca^{2+}]_i$)（細胞活性化の指標）によってモニターした上で、免疫染色法によってネスファチン含有ニューロンを同定したところ、高グルコースとインスリンは、一部のネスファチンニューロンを活性化させ、活性化された細胞の多くは高グルコースとインスリンの両方に応答しました。また、いずれにも応答しない細胞の一部は、両方の刺激を同時に行うと反応を示したことから、グルコースとインスリンが協働作用を示すことがわかりました。

本研究結果は、室傍核ネスファチンニューロンの主要な活性化因子としてグルコースとインスリンを発見し、食事摂取による満腹感形成の分子機構を提案するものです。さらに、室傍核ネスファチンがストレス、うつ、概日リズム、血圧などに関与することを考慮すると、今回発見した代謝—神経連関は、食事によるこれらの脳機能の修飾の分子機構として作動している可能性が考えられます。

本研究成果は、2012 年 3 月 21 日（日本時間午前 0 時）に米国学術雑誌「*Biochemical and Biophysical Research Communications*」に掲載予定です。

本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また科学研究費補助金などの助成によって行われました。

1.研究背景

食欲は脳の視床下部に存在する摂食中枢で調節されています。その中でも、室傍核は、栄養状態・ストレス・生物時計などの情報を集約して食欲 vs.満腹を作り出す「統合中枢」と考えられていますが、この重要な機能を担うニューロンおよび伝達物質は長い間明らかではありませんでした。2006年に発見された摂食抑制ペプチドネスファチンは摂食中枢の数か所に存在しますが、私達は室傍核のネスファチンが摂食抑制に重要な役割を果たすことを明らかにし、その下流の神経経路を解明してきました。しかし、室傍核ネスファチンの上流制御因子は未知であり、その理解は摂食調節機構の理解に重要であり、またネスファチンに介入して過食・肥満の改善を図るためにも必須でありました。

2.研究内容

室傍核ネスファチンの上流制御因子の探索を目指しています。食事摂取により室傍核ネスファチンニューロンが活性化されると報告されています。この食事によるネスファチンニューロン活性化を仲介する因子として、私達は、食事誘発物質の代表とも云える血中グルコースとインスリンに注目しました。一方、マウスの室傍核からニューロンを単離し、その活性を細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 測定によりモニターし、測定後の免疫染色によりネスファチンニューロンを同定しました。

高グルコースとインスリンは室傍核ニューロンに $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加応答を起し、応答細胞の 60% がネスファチンニューロンであり主要な標的であることが明らかとなりました。またグルコースとインスリンの一方に応答した細胞の 1/3 が他方にも応答し、また、いずれにも応答しない細胞の一部は両者の共添加により $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加に導かれ、グルコースとインスリンの協働作用が示されました。

本研究結果は、室傍核ネスファチンの主要な活性化因子としてグルコースとインスリンを発見し、食事摂取による室傍核ネスファチンの活性化とそれに続く満腹感の形成の分子細胞機構の少なくとも 1 つが明らかになりました。

3.今後の展開

ネスファチンによる摂食抑制は確立していることから、本研究結果のグルコースとインスリンによるネスファチン活性化が摂食抑制に結びつくことは容易に予想できます。今後の興味ある課題として、グルコース・インスリン→ネスファチン活性化系が食後の満腹感形成に果たす役割と貢献度、この系が特に炭水化物摂取による満腹感形成に関与するか、この系の障害が肥満・糖尿病などにおける過食の成因となっているかの検討があります。

一方、室傍核ネスファチンは摂食以外にもストレス、うつ、概日リズム、自律神経機能などに関与することが報告されています。さらに、これらの脳機能が食事により修飾されることが示唆されていますが、そのメカニズムは未知です。本研究結果である、グルコースとインスリンによるネスファチン調節は、食事によるこれら脳機能の修飾の分子細胞機構として働いている可能性が考えられ、今後これを検証することにより、食一精神神経機能連関および食介入による精神神経疾患の改善という新しい学問領域にブレークスルーをもたらす可能性があります。

論文名

Glucose and insulin induce Ca^{2+} signaling in nesfatin-1 neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus

[日本語] グルコースとインスリンは視床下部室傍核ネスファチンニューロンに Ca^{2+} シグナル伝達を起す

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】 自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 教授 矢田俊彦(やだ としひこ) TEL. 0285-58-7320 FAX. 0285-44-9962 E-mail : tyada@jichi.ac.jp	【本リリースの発信元】 自治医科大学大学事務部研究支援課 松枝 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 TEL. 0285-58-7550 FAX. 0285-44-3625 E-mail : shien@jichi.ac.jp http://www.jichi.ac.jp/
【文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ） に関するお問い合わせ】 脳プロ事務局 （生理学研究室内） 〒444-8585 岡崎市明大寺町字西郷中 38 tel: 0564-55-7803 / fax:0564-55-7805	

参考図

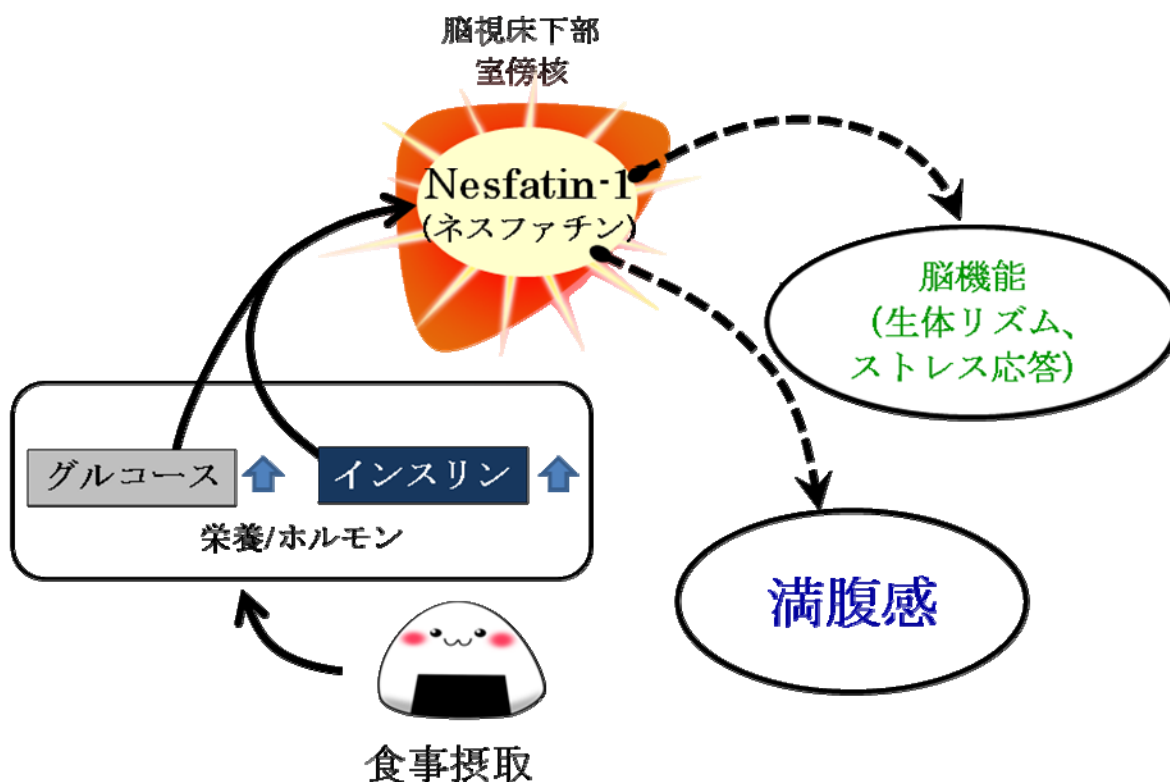


図. 食事因子のグルコースとインスリンによる室傍核 Nesfatin-1 (ネスファチン) ニューロンの活性化とそれを介した脳機能制御。食事を摂取することにより血中グルコース濃度（血糖値）が上昇し、これが膵臓を刺激してインスリンが血中に放出されます。本研究は、食事摂取により血中で増加するグルコースとインスリンが脳内の室傍核ネスファチンニューロンを活性化させることにより、満腹感が形成されるメカニズムを明らかにし、さらに他の脳機能にもつながる可能性を提案しました。