



NewsLetter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

2014
Nov
特別号

「脳内 GLP-1 の摂食抑制神経経路を発見」

生理学講座統合生理学部門の大学院生 桂田健一氏、矢田俊彦教授らは、脳で分泌された GLP-1 の摂食抑制経路を発見し、その研究成果が [Biochemical and Biophysical Research Communications \(451:276-281, 2014\)](#) 誌に報告されましたので、桂田氏、矢田教授に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. GLP-1 (関連薬) とは？

現代社会では、過食・運動不足・ストレスなどが原因となり糖尿病や肥満の患者数は増加し続け、大きな問題となっています。GLP-1 (Glucagon-like peptide-1 グルカゴン様ペプチド1) は、食事摂取に伴い腸から分泌され、膵臓に作用してインスリンの分泌を促進し、食後の血糖を低下させます。近年、糖尿病治療薬として登場した GLP-1 関連薬には、インスリン分泌促進による血糖低下以外に体重減少作用が報告されており、抗肥満作用を持つ現在使用可能な数少ない薬剤の1つでもあります。

Q2. GLP-1 の摂食抑制作用とは？

GLP-1 の体重減少作用は、脳に作用して摂食を抑制するためと考えられています。GLP-1 は腸から分泌されますが、脳の神経細胞からも分泌されることが知られています。GLP-1 は分解酵素 DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) により速やかに代謝されてしまうため、GLP-1 の脳内作用は、脳で分泌される GLP-1 が重要であると考えられます。これまで脳から分泌された GLP-1 がどのような経路で摂食抑制作用を発揮するのかは不明でした。そこで、本研究では脳の GLP-1 の摂食調節作用を調べました。

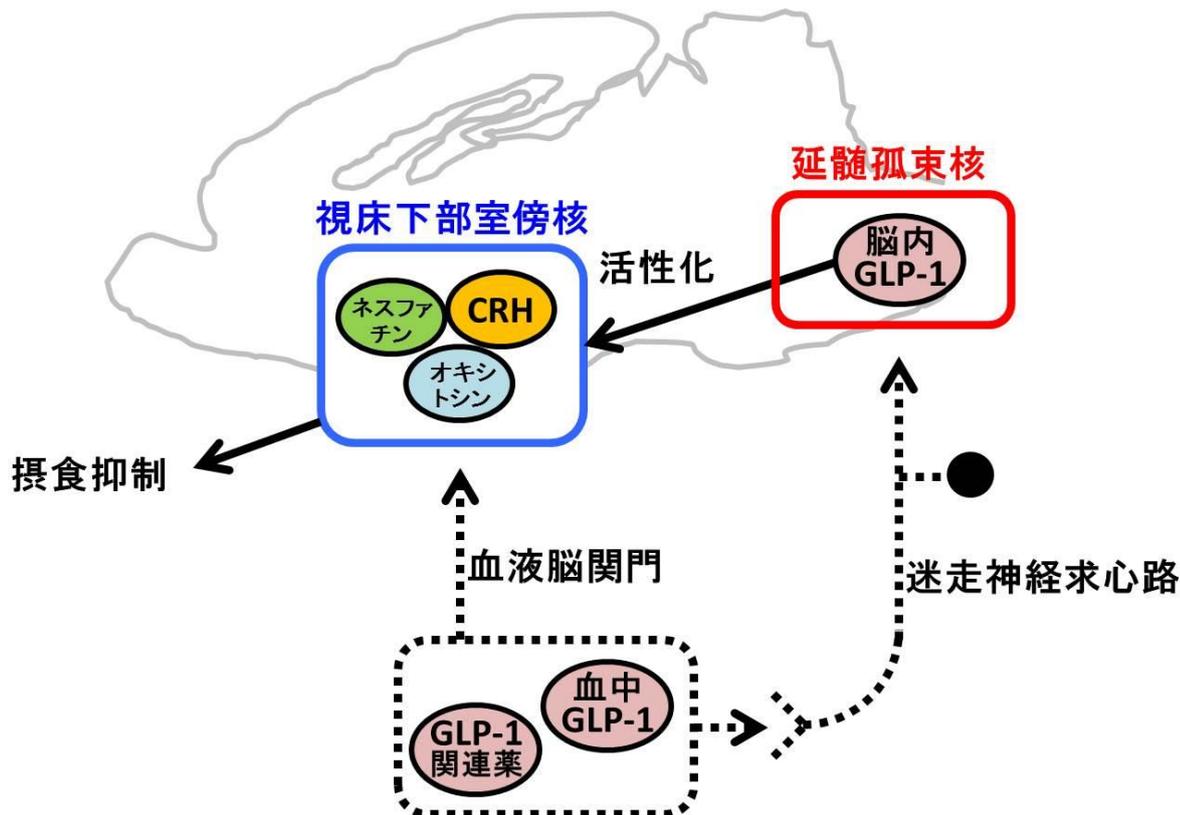
Q3. 今回の研究成果を教えてください？

摂食の統合中枢として知られる視床下部室傍核に GLP-1 受容体拮抗薬を投与し、内因性 GLP-1 の作用を阻害したところ、ラットの摂食量が増加しました。これは、脳内の GLP-1 が室傍核に作用して食欲を抑制していることを示唆しています。

GLP-1 は延髄孤束核の神経細胞で産生されることが知られています。室傍核で作用する GLP-1 が孤束核神経細胞で産生されているかを調べるため、GLP-1 産生細胞のマーカーを用いた免疫染色を行いました。神経細胞の終末から細胞体に移動する逆行性色素を室傍核に注入し、孤束核での GLP-1 産生細胞との重なりを調べたところ、室傍核に注入した色素と GLP-1 産生細胞は高頻度に重なっていました。この結果、孤束核の GLP-1 産生細胞が室傍核に投射していることが明らかになりました。

室傍核には摂食抑制作用をもつ神経ペプチドである Corticotropin-releasing hormone (CRH)、オキシトシン、ネスファチン産生細胞が存在します。ラット室傍核から単離した神経細胞に GLP-1 を投与したところ、神経細胞内カルシウム濃度の増加が観察されました。免疫染色の結果、GLP-1 によりカルシウム濃度が増加し活性化された室傍核神経細胞のうち、50%が CRH、44%がネスファチン、13%がオキシトシン産生細胞でした。

一連の結果より、延髄孤束核で産生される GLP-1 は神経投射により視床下部室傍核に作用し、CRH やネスファチン、オキシトシン産生細胞を活性化することで摂食を抑制している可能性が示されました。



図：GLP-1 の摂食抑制機序

延髄孤束核で産生された脳内 GLP-1 は投射先の室傍核に作用し、CRH やネスファチン、オキシトシン神経細胞を活性化し、摂食抑制を引き起こす（本研究で明らかにした経路：実線）。血中 GLP-1 や GLP-1 関連薬は血液脳関門または迷走神経求心路を介して脳内作用を発揮する可能性が考えられる（仮説：点線）。

Q4. この研究の科学的・社会的意義は？

本研究は、孤束核 GLP-1 神経細胞が投射先の室傍核に作用し摂食を抑制することを示しました。そして、この GLP-1 の摂食抑制は室傍核 CRH、オキシトシン、ネスファチン神経細胞による仲介が示唆されました。現在臨床応用されている GLP-1 関連薬は、血液脳関門を一部通過すること、また、迷走神経求心路に作用して孤束核に情報伝達することが報告されています。それらの結果より、外因性および内因性 GLP-1 が室傍核にアクセスする可能性が考えられます。室傍核は GLP-1 の摂食抑制、抗肥満作用の効果部位であることが報告されています。さらに、室傍核 CRH、オキシトシン、ネスファチンは、ストレス反応、社会行動、循環調節、概日リズムにも関わることから、今回発見した神経経路が GLP-1 の多様な中枢作用を仲介する可能性が考えられます。そこから、GLP-1 の脳内作用を利用した新しい治療法開発につながることを期待されます。