

2015
Apr
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

グルカゴンの求心性迷走神経への直接作用を介した脳入力経路の発見

生理学講座統合生理学部門の大学院生 Enkh-Amar Ayush 氏、岩崎有作講師、矢田俊彦教授らは、膵ホルモンのグルカゴンが内臓感覚神経である「求心性迷走神経」に直接作用し、この神経を介して脳へ情報入力する新たな経路を発見、その研究成果が *Biochemical and Biophysical Research Communications* 誌(456(3), 727-732, 2015)に報告されました。そこで、岩崎講師と矢田教授に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. 求心性迷走神経とは？

迷走神経は副交感神経としてよく認識されており、脳から末梢臓器へ作用する遠心路としての機能がよく知られています。一方、求心性迷走神経とは、解剖学的には、遠心性迷走神経と平行して走行する内臓感覚神経であり、多くの末梢臓器と延髄孤束核を繋いでいます。機能的には、末梢臓器から放出される因子や血中の栄養素・代謝物をセンスし、その情報を神経情報に変換して延髄孤束核に伝達しています。これまでに、食事の前後で分泌が変動する消化管のコレシストキニン (CCK)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) や膵ホルモンのインスリンなどが求心性迷走神経に直接作用し、孤束核を介して摂食中枢をはじめとした脳の領域に情報を伝えることが明らかとなっています。

Q2. 研究のきっかけは？

膵臓及び消化管で合成・分泌されるグルカゴンは、低血糖時、食後および寒冷刺激によって分泌が促進されており、それぞれ血糖上昇、満腹感形成、体熱産生を誘導します。さらに、これらのグルカゴンの生理作用には一部脳機能が関与していることが示唆されています。

末梢グルカゴンが脳に作用する経路として、グルカゴンが血液脳関門を通過して直接脳神経に作用する経路（液性経路）と、求心性迷走神経を介して脳に作用する経路（神経経路）が候補として挙げられます。液性経路に関しては、グルカゴンの血液脳関門の通過と脳移行はごく微量であることが報告されています。一方、グルカゴンが求心性迷走神経に直接作用し、脳に情報入力しているのかは不明です。そこで、本研究では、グルカゴンの求心性迷走神経への直接作用を検討しました。

Q3. どのような研究成果が得られたのですか？

グルカゴンをマウスの腹腔内に投与すると、投与 15 分後に求心性迷走神経細胞 (nodose ganglion neurons) 内のリン酸化 ERK1/2 (神経活性化マーカー) 発現量が有意に増加しました。グルカゴン投与 15 分後では、血糖値に変化はありませんでした。従って、グルカゴンには、血糖変動を介さずに直接求心性迷走神経を活性化する作用があることが示唆されました。

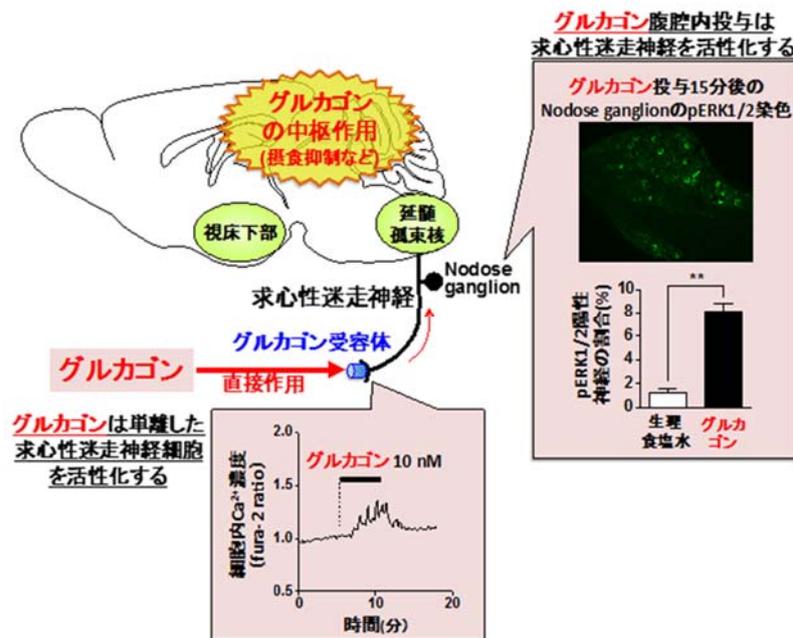
マウスより単離した求心性迷走神経の単一細胞にグルカゴンを投与すると、濃度依存的に細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させました。この作用は、グルカゴン受容体阻害剤によって阻害されました。さらに、nodose ganglion 中にグルカゴン受容体 mRNA の発現を見いだしました。以上の結果より、グルカゴンは求心性迷走神経のグルカゴン受容体に直接作用し、神経を活性化させることが明らかになりました。

求心性迷走神経は、支配する臓器、保有する神経伝達物質、誘導する脳機能などが多様であり、ヘテロな神経集団です。CCK やインスリンは食後に分泌亢進し、求心性迷走神経に直接作用することが明らかにされています。グルカ

ゴンも食後に分泌が亢進して求心性迷走神経に直接作用することから、グルカゴン、CCK、インスリンの作用する求心性迷走神経を解析しました。グルカゴンに応答する求心性迷走神経細胞はおよそ8%であり、そのほとんどがCCKとインスリンに応答することが分かりました。従って、グルカゴンは、CCKやインスリンが標的とする求心性迷走神経に共通に作用し、脳に情報伝達して満腹感を誘導している可能性が示されました。

Q4. この研究の科学的・社会的意義は？

過食、肥満とメタボリックシンドロームは、世界中で増加の一途をたどっており、また、自閉症などの社会性行動障害も大きな問題です。これらの成因として、中枢機能の異常が深く関与しています。しかし、治療的な脳へのアクセスは、末梢血中から脳内への物質移行が血液脳関門により制限されていることから、容易ではありません。一方、求心性迷走神経は、血液脳関門と独立して、末梢因子を受容し、速やかに脳に情報伝達します。近年、求心性迷走神経に作用する末梢因子が次々と同定され、迷走神経による脳への情報伝達と脳機能が解明され始めています。加えて、今年米国において、外科的に埋め込み、腹部の迷走神経を直接電気で刺激する装置が、減量用医療機器として米国食品医薬品局（FDA）から認可され、迷走神経を標的とした肥満治療が注目はじめています。本研究で注目したグルカゴンを始め、「末梢因子→求心性迷走神経による脳内への情報伝達→摂食抑制」の機序や生理的・病態的意義が明らかになることで、求心性迷走神経を標的とした新規の摂食調節薬、抗肥満薬の開発につながることを期待されます。



図：グルカゴンの求心性迷走神経を介した脳作用

グルカゴンは、求心性迷走神経のグルカゴン受容体に作用し、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇や ERK1/2 のリン酸化を伴う神経の活性化を誘導する。この神経情報は、延髄孤束核に入力され、最終的にはグルカゴンの中枢作用（摂食・血糖・体温調節など）をコントロールしていると考えられる。