



Newsletter

2015
Sep
特別号

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

求心性迷走神経の満腹ホルモンインスリンによる活性化に対する、 食欲ホルモングレリンの拮抗作用

生理学講座統合生理学部門の岩崎有作講師、矢田俊彦教授らは、インスリンの求心性迷走神経活性化作用をグレリンが抑制することを発見し、その研究成果が *Neuropeptides* 誌 (52, 55-60, 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. 求心性迷走神経を介した中枢機能とは？

多くの末梢臓器と脳を繋ぐ内臓感覚神経の1つである求心性迷走神経は、末梢臓器放出因子や血中栄養素・代謝物をセンスし、神経情報に変換して延髄孤束核に伝達しています。これまでの研究により、食事の前後で分泌が変動する消化管のコレストキニン (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、グルカゴ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. 研究のきっかけとなった「インスリンとグレリンの相反関係」とは？

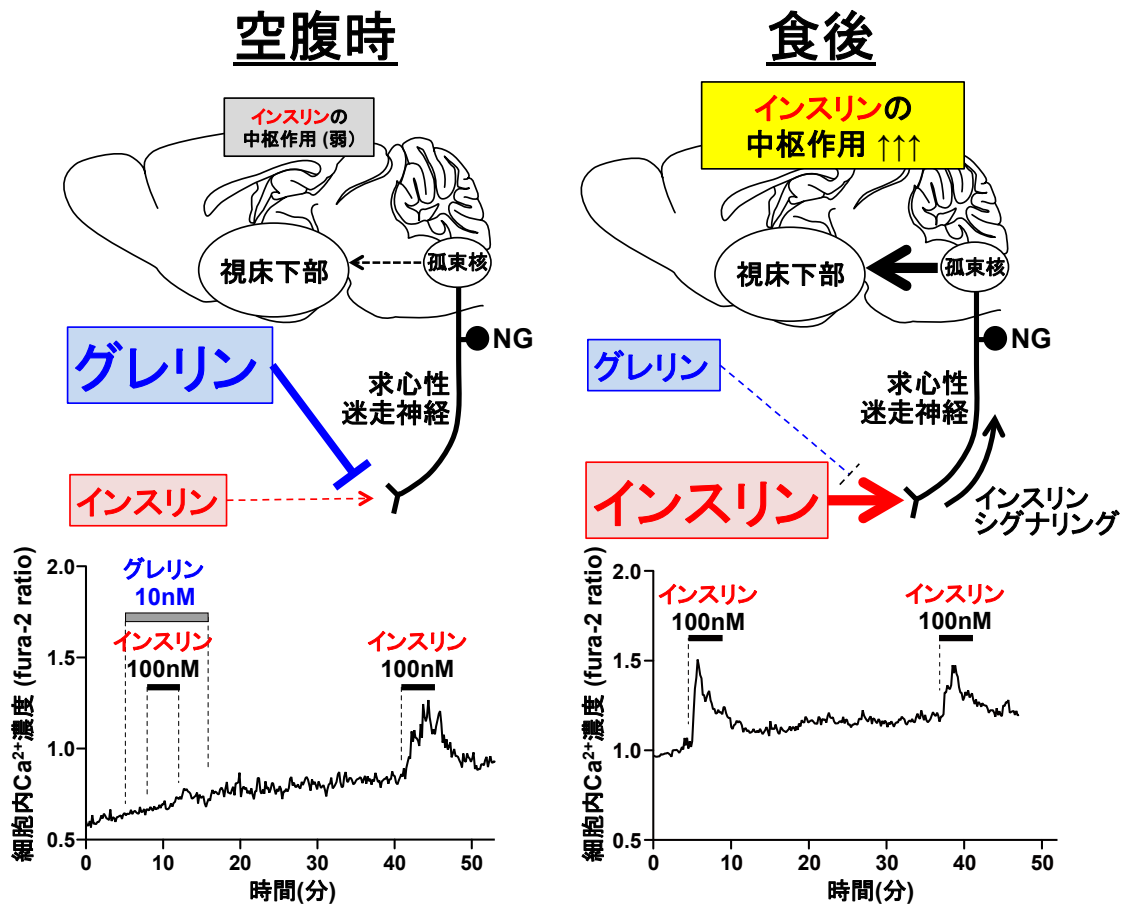
食後に分泌されるインスリンの生理作用の一つとして、求心性迷走神経の直接活性化を介して脳に作用して摂食を抑制する可能性を我々はこれまでに報告しています。一方、胃ホルモンのグレリンは、インスリンとは反対に、空腹時に分泌が亢進して食欲を増進させるホルモンです。インスリンとグレリンは分泌と作用の双方で相互に拮抗しています。すなわち、グレリンは膵β細胞からのインスリン分泌を抑制し、インスリンはグレリンによる摂食亢進性視床下部 NPY ニューロン活性化を抑制することが知られていました。そこで本研究では、グレリンとインスリンの求心性迷走神経における相互作用を検討しました。

Q3. どのような研究成果が得られたのですか？

マウスより単離した単一求心性迷走神経細胞 (nodose ganglion neurons, NG ニューロン) にインスリンを投与すると、約 10%前後の単一 NG ニューロンの細胞内 Ca^{2+}_i 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) が上昇しました。このインスリン応答性 NG ニューロンにおいて、グレリンの単独投与は $[Ca^{2+}]_i$ の基礎値には影響を与えませんでした。インスリン誘発 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇作用を有意に抑制しました。このグレリンの抑制作用はグレリン受容体 GHSR を介することが薬理実験から示されました。インスリン応答 NG ニューロンの過半数は摂食抑制性消化管ホルモンのコレストキニン (CCK) にも応答しますが、グレリンは CCK 誘発 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇に影響を与えませんでした。これら結果より、グレリンはインスリン作用を特異的に抑制することが示されました。

Q4. この発見の意義と今後の展望は？

本研究では、グレリンがインスリンの求心性迷走神経への作用をグレリン受容体を介して抑制することを発見しました。この迷走神経レベルでのインスリン・グレリンの拮抗作用は、「空腹時のグレリン有意な状態」と「食後のインスリン有意な状態」を迷走神経レベルで効率的に受容して脳に伝え、摂食・エネルギー代謝を制御している可能性が考えられます。将来、グレリン-グレリン受容体系の抑制により、インスリンの求心性迷走神経活性化作用を増強することが出来れば、インスリン抵抗性、糖尿病の改善に繋がる可能性が考えられます。



図：インスリンとグレリンの求心性迷走神経への相互作用とインスリン中枢作用との連関

インスリンは求心性迷走神経細胞の $[Ca^{2+}]_i$ を上昇させ、グレリンはインスリン誘発 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇を抑制する（下図）。食前は血中グレリン濃度が高い状況で有り、基礎値のインスリンの求心性迷走神経への作用をグレリンが抑制している（上図の空腹時）。食後では、血中インスリン値が上昇し、グレリン値は減少し、インスリンの求心性迷走神経への作用が増大することで、インスリンの中枢作用も増大する（上図の食後）。