

2017
Jan
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

アディポネクチンの食欲作用は血糖値の高低により反転する

統合生理学部門の須山成朝助教、矢田俊彦教授らは、アディポネクチンがグルコース濃度に依存して真逆の作用を示し、食欲亢進にも抑制にも働くことを世界で初めて見出しました。その研究成果がScientific Reports誌に掲載されましたので、須山助教に研究の成果と意義を伺いました。

論文: Suyama S, Maekawa F, Maejima Y, Kubota N, Kadowaki T, Yada T.: Glucose level determines excitatory or inhibitory effects of adiponectin on arcuate POMC neuron activity and feeding, Sci Rep. 2016 Aug 9;6:30796.

Q1. アディポネクチンとは？

アディポネクチンは脂肪で産生、分泌され、肝臓、骨格筋などでインスリン感受性を亢進し、抗糖尿病・抗メタボリックシンドローム作用を示す善玉アディポカインとして注目されています。これに加えて、血液-脳関門を通過し、脳内で作用し、摂食行動、エネルギー代謝、糖代謝、骨代謝などの生体恒常性に関わることも報告されています。

Q2. POMC ニューロンとは？

プロオピオメラノコルチン (Proopiomelanocortin, POMC) ニューロンは、摂食抑制およびエネルギー消費亢進を司る中核ニューロンです。脳視床下部弓状核に局在し、食後に末梢で増加するインスリン、レプチン、グルコースにより活性化され、POMC産物である α -MSHを分泌することで摂食抑制、エネルギー消費亢進を誘導します。

Q3. アディポネクチンの脳内摂食行動調節作用について何がわかっていなかったのですか？

アディポネクチンの摂食作用には、相反した報告があり、定まっていませんでした。すなわち、脳視床下部の弓状核の神経細胞のPhosphoinositide 3-kinase (PI3キナーゼ) シグナル伝達系を活性化し、摂食抑制するという報告と、反対に、弓状核神経のAMP-activated protein kinase (AMP活性化キナーゼ) シグナル伝達系を活性化し、摂食亢進に働くという真逆の報告があり、議論となっていました。

本研究では、上記の矛盾する作用の報告が、それぞれ空腹と満腹の状態での実験に基づいていることに注目しました。摂食と満腹で大きく変動する血糖値・脳内グルコース濃度に着目し、低グルコース時と高グルコース時における、アディポネクチンの摂食行動への作用を比較検討しました。同時に、摂食制御に中心的役割を担っている視床下部弓状核のプロオピオメラノコルチン (Proopiomelanocortin, POMC) ニューロンの電気活動に対する作用を比較検討しました。

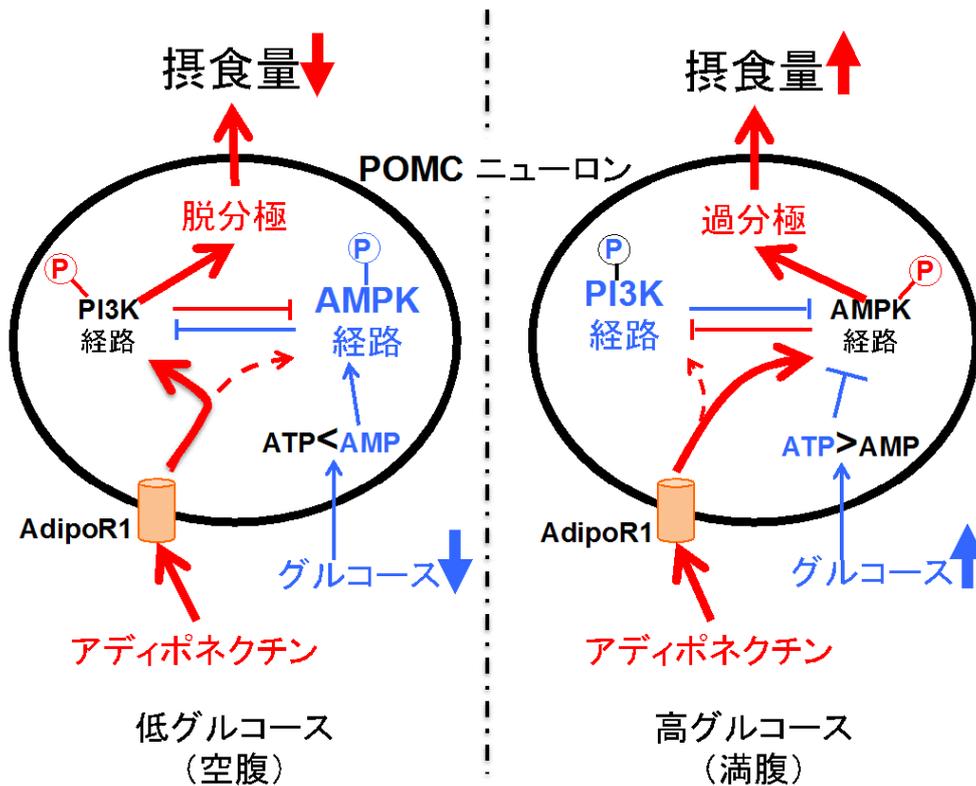
Q4. 今回どのような研究成果が得られたのですか？

本研究は、アディポネクチンの弓状核摂食抑制ニューロンに対する作用および摂食行動に対する作用が脳内グルコース濃度の高低により、図のように反転することを発見しました。その結果、アディポネクチンは過剰な食欲および満腹を防ぐ役割を示します。

アディポネクチンは脂肪で産生、分泌されるにもかかわらず、肥満により減少することが知られているため、今後の展開として、肥満によるアディポネクチンの低下と、食行動の異常(過食)との関連という病態的意義の解明

が重要であると考えられます。

現在まで抗肥満薬の開発は、神経伝達物質の放出・再取り込みをターゲットとしたものが中心でしたが、副作用を示す場合が多く、安全で有効な薬剤は未だ得られていません。本研究で解明されたアディポネクチンによる食欲の過剰な変動にたいする防御作用が、過食、肥満、糖尿病、摂食障害に対する新しい治療法開発の基盤となる可能性があります。具体例として、空腹時に食前にアディポネクチンまたは受容体アゴニストを投与することで、過剰な食欲を抑制し肥満の改善につながる可能性も考えられます。



アディポネクチンによるグルコース濃度依存的な弓状核POMCニューロンの活動調節を介した食欲調節機構。
低グルコース濃度下(左図)では、アディポネクチンはPOMCニューロンに脱分極を誘導して活性化し、摂食抑制に働く。その機序はPI3キナーゼ経路活性化による。高グルコース濃度下では(右図)、アディポネクチンはPOMCニューロンに過分極を誘導して不活性化し、摂食亢進に働く。その機序はAMP依存性キナーゼ経路活性化による。(