



NewsLetter

2017
Aug
特別号

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

GLP-1 とインスリンは協働して求心性迷走神経を活性化する： 食後機能調節と糖尿病治療薬併用効果の機序

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、食後同時に分泌される腸ホルモンの GLP-1 と膵ホルモンのインスリンが相乗的に求心性迷走神経を活性化することを発見し、その研究成果が *Neuropeptides* に掲載されました。そこで、岩崎講師に研究の経緯、成果、意義を伺いました。

Q1. 求心性迷走神経とは何ですか？

迷走神経（副交感神経）は遠心性と求心性の2つから構成されており、脳から末梢臓器へ情報を伝達する遠心性神経がよく知られています。一方、求心性迷走神経は、解剖学的には上記の遠心性迷走神経と並走し、末梢情報（ホルモン・栄養素・代謝物など）を受容して、その情報を脳（延髄孤束核）に伝達する、内臓感覚神経の一種です。求心性迷走神経は、食事の前で分泌が変動する胃腸膵ホルモン（cholecystokinin, glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, insulin, glucagon, pancreatic polypeptide, nesfatin-1）を受容し、その情報を脳に伝達し、摂食行動を調節していることが分かっています

Q2. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) とインスリン、これらの共通点は？

腸ホルモンの GLP-1 と膵ホルモンのインスリンは、食後に同時に分泌されて、食後の糖代謝調節、満腹感創出に重要な役割を果たすと考えられています。さらに、糖尿病治療薬である GLP-1 受容体アゴニストとインスリン製剤は、併用により、優れた高血糖改善、体重減少効果を発揮することが近年報告されていますが、その機序は不明でした。これらの機能には脳が関与しています。これまでに我々は、GLP-1 とインスリンは単独で求心性迷走神経を直接活性化すること、しかし高濃度が必要であることを報告してきました。GLP-1 とインスリンの併用の求心性迷走神経への作用は不明でした。そこで、生理的・治療的濃度の GLP-1 とインスリンが協働的に求心性迷走神経を活性化している可能性を考え、本研究で検証しました。

Q3. 今回の研究成果は何ですか？

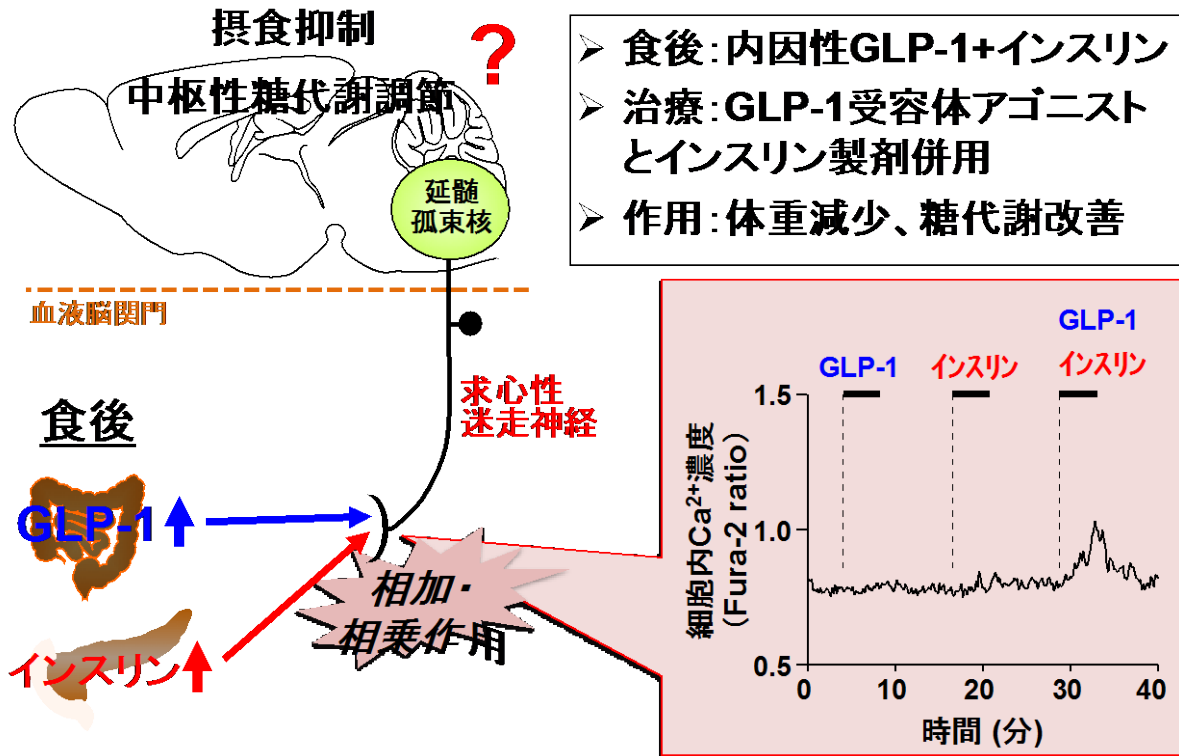
GLP-1 もしくはインスリンは、マウスから単離した求心性迷走神経細胞の一部（約 10%）を活性化しました。興味深いことに、GLP-1 とインスリンは共通の求心性迷走神経を活性化しました。単独では作用の弱い生理的濃度の GLP-1 とインスリンを同時投与すると、相加的または相乗的に求心性迷走神経を活性化しました。生理的濃度の GLP-1 が存在することでインスリン作用はおよそ 100 倍強力になりました。以上より、GLP-1 とインスリンは相加・相乗的に求心性迷走神経を活性化することが明らかとなりました。

Q4. 今後はどのような展開が期待されました？

GLP-1 とインスリンの協働的な求心性迷走神経活性化の役割として、食後に同時に分泌されるインスリンと GLP-1 が協働作用により効率良く求心性迷走神経を活性化し、満腹感創出や糖代謝調節を起動している可

能性が考えられます。また、糖尿病治療において GLP-1 受容体アゴニストとインスリン製剤の併用が優れた高血糖・体重抑制効果を発揮するメカニズムの1つであると考えられます。今後、GLP-1 とインスリンの共通標的である求心性迷走神経サブクラスを標的とした新規の過食・肥満・糖尿病治療法の開発が期待されます。

参考図



求心性迷走神経は摂食や中枢性糖代謝などの脳機能の調節に重要な感覚神経である。単独では作用の弱い生理的濃度の GLP-1 とインスリンは協働的に求心性迷走神経を活性化する。この作用は、食後生理機能（満腹感創出や糖代謝調節）や、GLP-1 受容体アゴニストとインスリン製剤の併用による優れた糖尿病治療（体重減少、糖代謝改善）の可能性が考えられる。