

## 血糖値を下げる脳内メカニズムの一部を解明

～糖尿病治療への貢献に期待～

### ポイント

- ・血糖値の増加により視床下部でプロスタグランジン類が産生され血糖値を低下させることを発見。
- ・逆に肥満ではプロスタグランジン類の生成が血糖値を増加させる作用があることを解明。
- ・糖尿病の予防・治療法開発に期待。

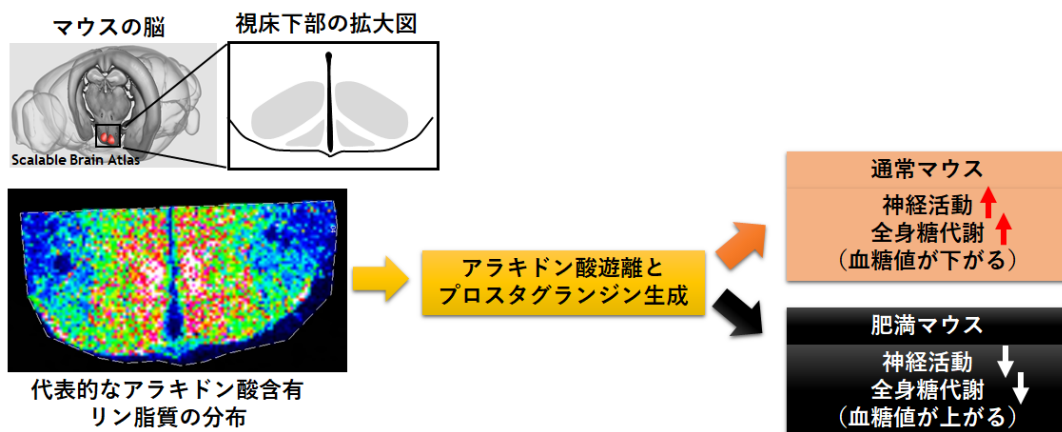
### 概要

北海道大学大学院獣医学研究院の戸田知得助教らの研究グループは、視床下部（全身代謝・体温・食欲などを司る脳の一部）において神経細胞の細胞膜リン脂質<sup>\*1</sup> からプロスタグランジン<sup>\*2</sup> が生成され、血糖値を低下させること、その一方で、肥満ではプロスタグランジンの生成が血糖値の調節を悪化させることを証明しました。

膵臓から分泌されるインスリンが血糖値を低下させるホルモンであることはよく知られていますが、脳も血糖値の調節に重要です。脳内脂質代謝は脳の機能を調節することが知られていますが、そのメカニズムは十分に解明されていません。

本研究グループは、グルコースを投与して血糖値が高くなったときに視床下部の脂質組成にどのような変化が起こるかを調べたところ、アラキドン酸<sup>\*3</sup>を含む細胞膜リン脂質が低下していること、そしてアラキドン酸を原料とするプロスタグランジンが増加していることを発見しました。また、血糖値が高くなった時に視床下部のプロスタグランジンが生成されないと、血糖値が増加したままになることがわかりました。さらに、肥満をひきおこす脂肪含量の高いエサでマウスを飼育すると、同じように視床下部でプロスタグランジンが生成され、このときは脳内炎症を誘導する作用があることを発見しました。肥満したときに視床下部のプロスタグランジンが生成されないと脳内炎症と血糖値の増加が起こらないことを明らかにしました。

本研究成果は、2021年4月20日（火）公開のNature Communications誌に掲載されました。



マウスにおいて視床下部の神経が血糖値を減少または増加させるメカニズム

## 【背景】

糖尿病は慢性的に血糖値が高くなる病気です。網膜症・腎症・神経障害などに加え、動脈硬化・心臓病・脳卒中などのリスクも高まります。日本も含めて世界中で糖尿病及びその予備軍が増えていることが問題になっています。

血糖値の調節には膵臓から分泌されるインスリンが最も重要なホルモンですが、脳も血糖値の調節に重要です。脳には血糖値の変化を感知するセンサーの機能があり、血糖値を一定に保つ働きがあります。したがって、血糖値が低下すると食欲増加やホルモン分泌などによって血糖値を回復することができます。また、血糖値が増加した時にはインスリンの作用を高めるなどして、血糖値を下げる作用があります。このような脳の機能について研究が続けられているところですが、その詳細なメカニズムは十分に解明されていないのが現状です。

## 【研究手法】

本研究では脳内の脂質分布が血糖値の増加や肥満によってどのように変化するかをイメージング質量分析器によって解析しました。また、遺伝子組み換えを起こしたマウスやアデノ随伴ウイルスを用いた手法によって、脂質代謝に重要な酵素が視床下部で低下するマウスを作成し、実験に用いました。

## 【研究成果】

マウスにグルコースを投与して血糖値を上げると、視床下部のアラキドン酸を含む細胞膜リン脂質が低下し、プロスタグランジン類の生成が増加しました。つまり、高血糖は細胞膜リン脂質からアラキドン酸を遊離し、プロスタグランジン類の生成を促進したと考えられます。この生成経路に重要な酵素を阻害剤や遺伝子組み換えによって働かなくすると、グルコースを投与したときの血糖値の増加が持続し、血糖値が低下しにくくなりました。したがって、視床下部でプロスタグランジン類が生成されると血糖値を低下する作用があると考えられます。血糖値の増加は血糖値センサーとして働く神経細胞によって感知され、この神経細胞を活性化します。プロスタグランジン類の生成は血糖値センサーの神経活動増加に必要であることもわかりました。

脂肪含量の高い餌（高脂肪食）をマウスに与えると、肥満するとともに糖尿病のような症状が現れます。視床下部においてもオレイン酸やパルミチン酸などの脂肪酸が蓄積していました。しかし予想に反して、アラキドン酸を含むリン脂質は低下しており、プロスタグランジン類の生成が増加していました。リン脂質代謝に重要な酵素を視床下部において働かなくすると、高脂肪食による糖尿病の症状が弱まりました。また、高脂肪食は脳の炎症を増加するとともに血糖値センサーの機能を低下しますが、プロスタグランジン類を生成できなくすると炎症増加及び血糖値センサーの機能低下が改善しました。

## 【今後への期待】

今回の結果は、肥満していないときには脳の神経細胞が血糖値センサーとして働くためにプロスタグランジン類の生成が必要であるが、肥満するとプロスタグランジン類が神経活動を低下させる逆の作用を持つことを示しています。適切な時期にプロスタグランジン類の生成を抑えることで、糖尿病の予防・治療に応用されることが期待できます。

## 論文情報

論文名 Prostaglandin in the ventromedial hypothalamus regulates peripheral glucose metabolism (視床下部腹内側核のプロスタグランジンは末梢グルコース代謝を調節する)  
著者名 李 明亮<sup>1</sup>, 松永洋和<sup>1</sup>, 杉浦悠毅<sup>2</sup>, 早坂孝宏<sup>3</sup>, 山本 泉<sup>1</sup>, 石本太我<sup>1</sup>, 井本大瑚<sup>1</sup>, 末松 誠<sup>2</sup>, 飯島則文<sup>4</sup>, 木村和弘<sup>1</sup>, サブリナ ディアノ<sup>5</sup>, 戸田知得<sup>1</sup> (北海道大学大学院獣医学研究院, <sup>2</sup>慶応義塾大学医学部, <sup>3</sup>北海道大学大学院医学研究院, <sup>4</sup>医薬基盤・健康・栄養研究所, <sup>5</sup>イエール大学医学部)  
雑誌名 Nature Communications (科学の専門誌)  
DOI 10.1038/s41467-021-22431-6  
公表日 2021年4月20日(火)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院獣医学研究院 助教 戸田知得 (とだちとく)

T E L 011-706-5206 F A X 011-757-070 メール c-toda@vetmed.hokudai.ac.jp

U R L <https://tenure-track.cris.hokudai.ac.jp/lab/toda/>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@jimuhokudai.ac.jp

## 【参考図】

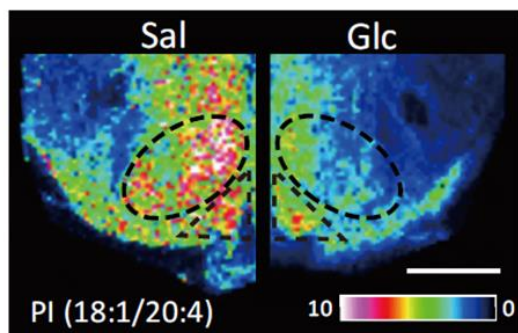


図1. グルコース投与による視床下部の脂質変化

図の左半分は生理食塩水 (Sal) を投与したマウスの視床下部であり、右半分はグルコース (Glc) を投与したマウスの視床下部です。最も大きな変化を示したホスファチジルイノシトール (18:1 オレイン酸と 20:4 アラキドン酸を含む) の結果を示しています。グルコース投与によってホスファチジルイノシトールが低下しました。

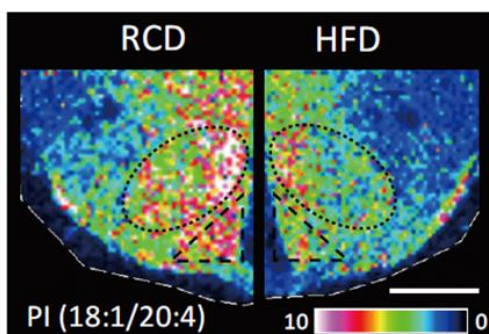


図2. 高脂肪食による視床下部の脂質変化

図の左半分は通常食 (RCD) で飼育したマウスの視床下部、右半分は高脂肪食 (HFD) で飼育したマウスの視床下部です。最も大きな変化を示したホスファチジルイノシトール (18:1 オレイン酸と 20:4 アラキドン酸を含む) の結果を示しています。高脂肪食飼育によってホスファチジルイノシトールが低下しました。

### 【用語解説】

- \*1 細胞膜リン脂質 … 細胞膜の脂質二重層を構成する脂質。親水性のリン酸部分に疎水性の脂肪酸が2本結合した化学構造。
- \*2 プロスタグランジン … 体の中で脂質から合成される生理活性物質。血圧や炎症などの調節に重要な働きがある。
- \*3 アラキドン酸 … 不飽和脂肪酸のひとつ。肉、卵、魚、母乳などに含まれており、プロスタグランジン類の原料となる。