

食欲を抑える神経細胞の一種を発見

～肥満治療への貢献に期待～

ポイント

- ・マウスがエサを食べた1時間後に視床下部背内側核で活性化する神経細胞を発見。
- ・この神経細胞の活動を人工的に増加させると食事が低下し、抑制すると食事が増加。
- ・肥満の予防・治療法開発に期待。

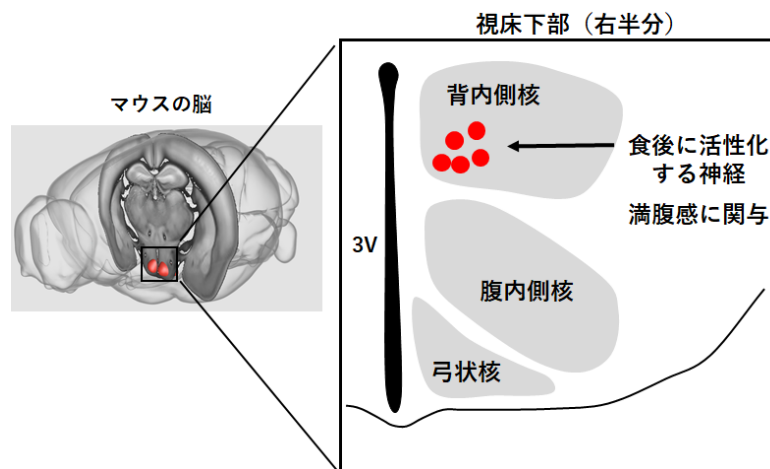
概要

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）の背内側核と呼ばれる神経核において、食後に活性化し食欲を抑える働きがある神経細胞を発見しました。

脳の中でも視床下部は食欲の調節に重要であり、食欲を増加または抑制する様々な神経細胞が報告されてきました。しかし、これまでの研究の多くは遺伝子欠損マウスを用いた実験が多く、生まれる前から一つの遺伝子が欠損していると神経細胞や神経回路の発生・発達に影響を及ぼす場合もあるため、生理的な条件で食欲を調節する神経が十分に解明されているとは言えません。

本研究グループは、活性化した神経細胞を蛍光タンパク質で標識できるマウスを使って、食後に脳内のどの神経細胞が活性化するかを調べました。その結果、食後に活性化神経が増加していたのは、これまで満腹中枢と言われていた視床下部の腹内側核や弓状核ではなく背内側核でした。食後に活性化した背内側核の神経細胞を別の日に人工的に活性化するとマウスの食事が低下し、人為的な抑制は食事を増加しました。また、この神経細胞を活性化させると場所嗜好性が変化したことから、心地よい感情などにも影響を与えることが示唆されました。この神経に発現する遺伝子を調べるとプロダイノルフィン及びCCKを発現するグルタミン酸作動性神経であることがわかりました。この神経細胞の発見により、肥満の予防・治療開発への貢献が期待されます。

本研究成果は、2021年10月30日（土）公開のMolecular Metabolism誌に掲載されました。



マウスにおいて満腹感に関わる背内側核の神経細胞

【背景】

現在、世界中で肥満の人が増えています。2030年までに北米、南米、オーストラリア、ヨーロッパ諸国などで国民の60%近くの人が肥満になるという試算もあります。肥満は心臓病や脳卒中などのリスクを増加させるだけでなく、ガンや精神疾患との関係も報告されています。

食欲は肥満の原因であるだけでなく肥満の解消にも重要です。脳の中で視床下部は古くから食欲を調節することが知られており、満腹中枢や摂食中枢と呼ばれる部位があります。視床下部の中には様々な神経核（神経細胞が集まっている箇所）があり、電気的な神経核の破壊実験では腹内側核と呼ばれる神経核が満腹中枢と言われてきました。その後、遺伝子組み換えマウスが使われるようになってからは、弓状核が食欲の増加と抑制を司る神経核であることがわかってきました。

しかし、生まれる前からある遺伝子が欠損していると、神経細胞や神経回路の発生・発達に影響を及ぼすことがあります。例えば、弓状核にある Agouti-related protein (AgRP *¹) 神経は食欲を増加する神経であることが様々な手法によって証明されているとても有名な神経細胞ですが、AgRP 神経の遺伝子欠損マウスは全く食欲に変化がありません。このように遺伝子欠損マウスを使った研究にも欠点があり、生理的な条件で食欲を調節する神経が十分に解明されているとは言えませんでした。

【研究手法】

本研究では活性化した神経細胞を蛍光タンパク質で標識できるマウスを使って、食後に脳内のどの神経細胞が活性化するかを調べました。また、designer receptor exclusively activated by designer drugs (DREADD *²) と呼ばれる実験方法によって特定の神経細胞を人工的に活性化または抑制したときにマウスがどれくらいエサを食べるかを測定しました。さらに蛍光タンパク質で標識された神経細胞を1つずつ採取し、細胞内に発現する遺伝子を網羅的に測定しました。

【研究成果】

マウスのエサを一晩抜き、空腹になったマウスに餌を与えて30分後、1時間後または2時間後に活性化している神経細胞を標識したところ、1時間及び2時間後に視床下部の背内側核において活性化する神経細胞が増加しました(図1)。一方で、これまで満腹中枢と言われていた視床下部の腹内側核や弓状核を含むその他の脳部位では変化していませんでした。DREADDによって背内側核の神経細胞を人工的に活性化するとマウスの食事が低下しました。反対に、人為的に抑制すると食事が増加しました。また、この神経細胞を活性化させると場所嗜好性が変化したことから、心地よさ・幸せ感・興奮など(どの感情かは不明ですが) ポジティブな感情にも影響を与えることが示唆されました。この神経に発現する遺伝子を調べるとプロダイノルフィン*³ 及び CCK*⁴ を発現するグルタミン酸作動性神経であることがわかりました。以上の結果から、食事をして1時間後には視床下部背内側核においてプロダイノルフィン及び CCK を発現する神経細胞が活性化し、満腹感や心地よさなどを増加させていることがわかりました。

【今後への期待】

今回の結果は、正常体重のマウスでどのように満腹感を感じるのかについて、その神経メカニズムの一部を解明したものです。食べ過ぎて肥満しないようにすることや拒食症の解消に応用することが期待されます。

論文情報

論文名 Refeeding activates neurons in the dorsomedial hypothalamus to inhibit food intake and promote positive valence (再摂食は視床下部背内側核の神経を活性化し食欲抑制及びポジティブな感情を調節する)

著者名 井本大瑚¹, 山本 泉¹, 松永洋和¹, 米倉透矢¹, 李 明亮¹, 加藤 完¹, 山崎剛士², 徐書誠¹, 石本太我¹, 山形 聡¹, 乙黒兼一¹, 堀内基広¹, 飯島則文³, 木村和弘¹, 戸田知得¹ (北海道大学大学院獣医学研究院,²北海道大学大学院医学研究院,³医薬基盤・健康・栄養研究所)

雑誌名 Molecular Metabolism (代謝学の専門誌)

DOI 10.1016/j.molmet.2021.101366

公表日 2021年10月30日(土)(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】

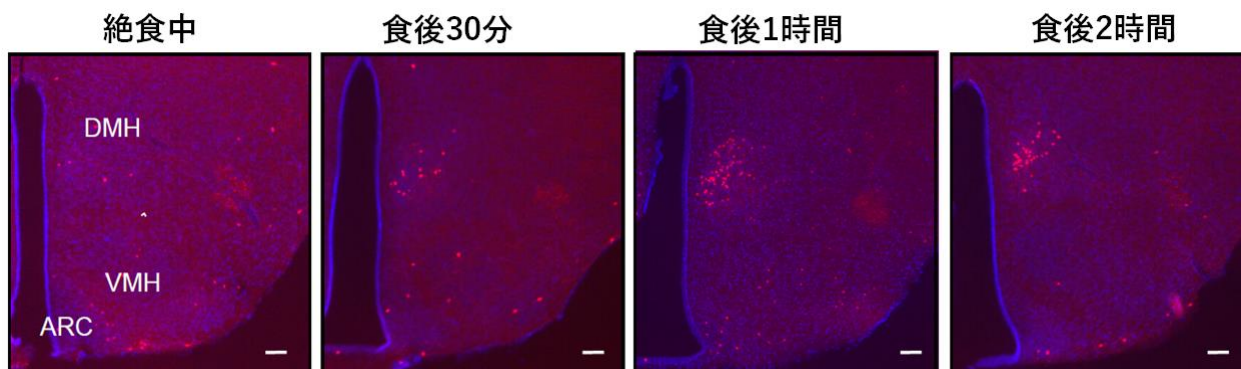


図1. 活性化した神経細胞の標識

視床下部右半分の切片を顕微鏡で見た図。赤く光る細胞が絶食中,食後30分,食後1時間または食後2時間の時点で活性化していた神経細胞。青色は細胞核を染めており,背内側核(DMH),腹内側核(VMH),弓状核(ARC)が見える。今回の研究は食後1時間で光っている背内側核の神経細胞の機能,神経投射および遺伝子発現を調べた。

【用語解説】

- * 1 AgRP … Agouti-related protein の略。神経の末端から放出され神経伝達物質として働くタンパク質。AgRP を持つ細胞を AgRP 神経と呼んでいる。
- * 2 DREADD … designer receptor exclusively activated by designer drugs の略。ヒトムスカリン様アセチルコリン受容体の変異体 (hM3DGq または hM4DGi) を神経細胞に発現させ、この受容体に結合する化合物 (クロザピン) を投与すると、hM3DGq または hM4DGi を活性化し、神経細胞が活性化または抑制される。つまり人工的に神経細胞の活動を増加または減少させることができるという技術。
- * 3 プロダイノルフィン … ダイノルフィンなどの内在性オピオイド (麻薬に似た作用を持つ物質、鎮痛・鎮静作用などがある) の前駆体。プロダイノルフィンという大きなタンパク質が作られ、数か所が切られてダイノルフィン、エンドルフィン、エンケファリンなどの内在性オピオイドが作られる。
- * 4 CCK … cholecystinin の略。食後に十二指腸や空腸の細胞から分泌される消化管ホルモンとしての作用が有名であるが、脳内にも CCK を持つ細胞が存在している。脳の研究では神経細胞の分類に用いられることが多く、CCK を分泌しているかは十分に分かっていない。本研究でも CCK の分泌よりもグルタミン酸を分泌することが重要であると思われる。