



平成 29 年 7 月 4 日

記者クラブ 各位

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室
星薬科大学 先端生命科学研究センター
生命科学先導研究センター
ペプチド創薬研究室
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子細胞代謝学分野
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

**食欲を抑え、熱産生を高めて末梢組織の糖利用を促進する神経細胞を発見
-インスリンの働きを高める脳の働きを解明し、肥満・糖尿病の予防と治療に期待-**

お世話になっております。

今回、自然科学研究機構生理学研究所の箕越靖彦教授、吉村由美子教授、小林憲太准教授、星薬科大学の塩田清二特任教授、九州大学大学院医学研究院および東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の小川佳宏教授らの共同研究グループは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の支援を受け、視床下部腹内側核の神経細胞が、食欲を抑えて熱産生を高めると共に、末梢組織でのインスリン作用を高め糖の利用を促進する働きを持つことを世界で初めて発見しました。

本研究結果は、2017年7月3日（月）アメリカ東部時間午前10時（日本時間午後11時）、アメリカ糖尿病学会学会誌 **diabetes** のオンライン版に掲載されました。

<研究について>

自然科学研究機構 生理学研究所 生体機能調節研究領域 生殖・内分泌系発達機構
研究部門 教授 箕越 靖彦 (ミノコシ ヤスヒコ)

Tel: 0564-55-7741 FAX: 0564-55-7743

email: minokosh@nips.ac.jp

<広報に関すること>

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室

TEL: 0564-55-7722、FAX: 0564-55-7721

email: pub-adm@nips.ac.jp

プレスリリース内容

食欲を抑え、熱産生を高めて末梢組織の糖利用を 促進する神経細胞を発見

インスリンの働きを高める脳の機能を解明し、肥満・糖尿病の予防と治療に期待

骨格筋など末梢組織での糖の利用は、膵臓から分泌されるホルモン・インスリンによって促進されます。しかし、近年の研究により、脳、特に視床下部と呼ばれる脳領域の神経細胞が、単独或いはインスリンと協同して、末梢組織の糖の利用を促進することが明らかとなってきました。しかし、どの神経細胞が末梢組織の糖利用を促進するかは不明でした。今回、自然科学研究機構生理学研究所の箕越靖彦教授、吉村由美子教授、小林憲太准教授、星薬科大学の塩田清二特任教授、九州大学大学院医学研究院および東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の小川佳宏教授らの共同研究グループは、視床下部腹内側核の神経細胞において、**SF1/Ad4BP** ニューロン^{用語説明¹}を直接化学的に刺激すると、食欲を抑え、熱産生を高めると共に、骨格筋などの末梢組織においてインスリンの働きを高めて糖の利用を促進することを、マウスを用いて明らかにしました。肥満の原因となる白色脂肪細胞への糖の取込は促進しませんでした。

本研究結果は、2017年7月3日（月）、アメリカ糖尿病学会学会誌 **diabetes** のオンライン版に掲載されました。

今回の発見

1. インスリンの働きを高める神経細胞を明らかにすることを目的に、視床下部腹内側核 SF1/Ad4BP ニューロン (SF1 ニューロン) に注目した。このニューロンを選択的に活性化させた時の、マウスの摂食量、熱産生量、全身の糖利用、末梢組織への糖の取込量を調べた。マウス SF1 ニューロンを選択的に活性化すると、摂食量が低下し、熱産生量が増加すると共に、骨格筋、心臓、褐色脂肪組織において選択的に糖の取込が増加した。さらに、このマウスにインスリンを投与すると、上記組織において糖の取込がさらに亢進した。白色脂肪組織では糖の取込に変化はなかった。
2. インスリンの働きを細胞内に伝達するインスリン受容体と、細胞内タンパク質 Akt の活性化状態を調べた結果、SF1 ニューロンを選択的に活性化すると、骨格筋においてこれらのタンパク質が活性化することが分かった。
3. 本研究成果は肥満や糖尿病の病因解明、新しい治療法に繋がることが期待される。

<概要>

私達の体には、脂肪細胞で産生されて血中に分泌される、レプチンと呼ばれるホルモンがあります。レプチンは、主に視床下部の神経細胞（ニューロン）に作用を及ぼして、食欲を抑え、熱産生を高めます。箕越教授の研究グループは、これらの作用に加えて、レプチンが視床下部、中でも視床下部腹内側核の神経細胞に直接働き、骨格筋などの末梢組織においてインスリンの働きを高め、糖の利用を促進することを報告してきました。事実、レプチンの産生場所である脂肪細胞が消失する病気、「脂肪萎縮症」は、血中レプチン濃度が低下し、重症の糖尿病を発症します。この病気では、膵臓からインスリンはたくさん分泌されるのですが、骨格筋や肝臓においてインスリンの働きが低下するため、インスリンによる治療もほとんど効果がありません。ところが、レプチンを投与すると、この病気の糖尿病が著しく改善することが明らかとなり、現在では、同病気の治療薬として世界中で利用されようになりました。このように、どの神経細胞が、骨格筋など末梢組織でのインスリンの働きを高めて、糖の利用を促進するかを解明することは、新しい糖尿病治療の開発にもつながる可能性があります。箕越教授の研究グループは、レプチンが視床下部腹内側核ニューロンに作用することで、その効果を発揮すると考えてきました。しかし、視床下部腹内側核ニューロンには、様々な機能を持つ神経細胞が存在します。例えば、糖尿病のように、血糖を逆に上昇させる神経細胞も存在します。それ故、血糖を上昇させず、糖利用を促進する視床下部腹内側核ニューロンを明らかにすることが必要です。本研究グループは、視床下部腹内側核ニューロンの中で、末梢組織の代謝に調節作用を及ぼすと考えられる **SF1/Ad4BP** ニューロン（以下、**SF1** ニューロン）に注目し、その機能を調べました。

研究グループは、**SF1/Ad4BP** ニューロンの神経活動を選択的に高めるために、今回、**DREADD** 法（**Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug**）^{用語説明²} という、特定の神経細胞の神経活動を増加したり、抑制することができる方法を使い、実験を行いました。この方法によってマウスの **SF1** ニューロンを選択的に活性化すると、摂食量が低下して、熱産生が高まると共に、全身の糖利用が促進しました。そこで、どの組織に糖の取込が高まるかを調べたところ、エネルギー消費器官である骨格筋、心臓、褐色脂肪組織^{用語説明³} において選択的に糖の取込が高まることがわかりました。脂肪を貯蔵する白色脂肪組織では、糖の取込は全く変化しませんでした。また、インスリンを投与すると、**SF1** ニューロンを活性化したマウスは、活性化しないマウスに比べて、糖の取込が骨格筋、心臓、褐色脂肪細胞において増加し、結果として、全身で見ても糖利用も顕著に促進しました。

以上の実験結果から、**SF1** ニューロンを活性化すると、レプチンをマウスに

作用させた時と同様に、**摂食量**や**熱産生**に作用を及ぼして**抗肥満**効果を引き起こし、まるで**運動**のように、**糖取込の最大組織**である**骨格筋**において**インスリン**の働きを高めて、**糖の取込**を促進することが分かりました。骨格筋細胞などの細胞膜には**インスリン受容体蛋白質**があります。インスリンは、**インスリン受容体蛋白質**に結合すると、情報を細胞内に伝え、**Akt** などいくつかの細胞内タンパク質を活性化して、**糖の取込**を促進します。本研究により、**SF1** ニューロンを活性化すると、**インスリン受容体**と **Akt** が共に活性化することを見出しました。この実験結果から、**SF1** ニューロンを活性化すると、骨格筋によって**インスリン**の働きが高まり、その結果、**糖の取込**が亢進したと考えられます。**SF1** ニューロンがどのようにして骨格筋での**インスリン**作用を増強するかは、まだ明確には分かっていませんが、別の研究から、**交感神経**を介することが示唆されます。

以上、本研究によって、**視床下部腹内側核**に存在する **SF1** ニューロンを **DREADD** 法によって活性化すると、**摂食量**が低下して**熱産生**が上昇すると共に、**骨格筋**など末梢組織において**インスリン**の働きが高まり、**糖の利用**が増加することが分かりました。今回の発見は、**肥満**や**糖尿病**の**病因**解明、**新しい治療法**の確立に繋がることが期待されます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究開発領域における研究開発課題「細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻による組織線維化の制御機構の解明と医学応用」(研究開発代表者：小川佳宏)の一環で行われました。また、日本学術振興会 科学研究費補助金基盤研究 B (代表研究者：箕越靖彦教授)の支援も受けました。

<用語解説>

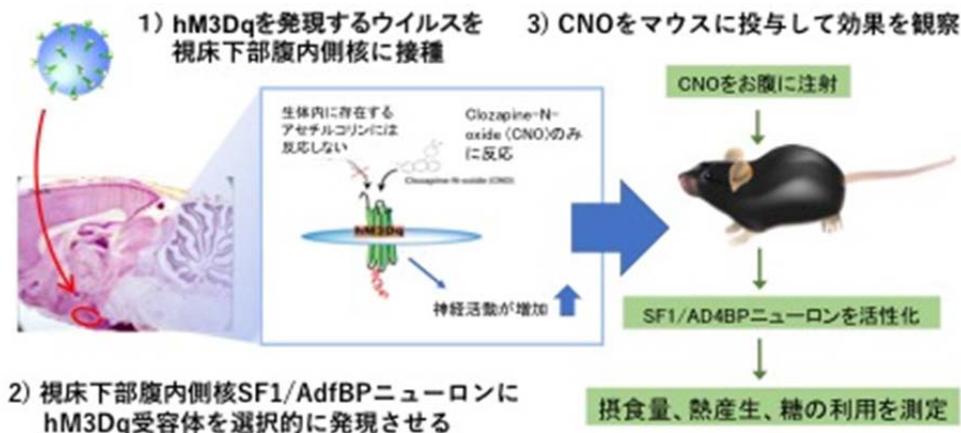
1. SF1/Ad4BP ニューロン

転写因子 SF1 (steroidgenic factor 1; 別名 Ad4BP)を発現するニューロン。脳においては視床下部腹内側核に多く存在し、一部はレプチン受容体を発現する。Ad4BP は九州大学諸橋教授が発見し命名した。ほぼ同時に、テキサス大学 Keith 博士もこの転写因子を発見して SF1 と名付けた。ここでは、SF1 ニューロンと呼ぶ。

2. DREADD 法 (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug)

神経伝達物質アセチルコリンの受容体の一つ、ムスカリン受容体のアミノ酸配列を一部変更した受容体を用いて、特定の神経細胞の神経活動を増加又は抑制する方法。受容体にはいくつかの種類があり、神経活動を高めるためには hM3Dq 受容体を、抑制するためには hM4Di を主に用いる。hM3Dq と hM4Di は、生体内に存在するアセチルコリンには反応しないが、薬物 CNO (Clozapine-N-Oxide) によって特異的に活性化又は抑制する。この受容体を特定の神経細胞に発現させた後、CNO を投与することによって、目的とする神経細胞の活動を変更することが可能。CNO は、飲料水に入れて摂取させる、または注射することによって、脳の中に入り、神経活動を操作できる。本実験では、SF1/Ad4BP ニューロンに hM3Dq を発現させ、CNO をマウスに注射することによって同ニューロンの神経活動を高めた。

Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug (DREADD)



3. 褐色脂肪組織

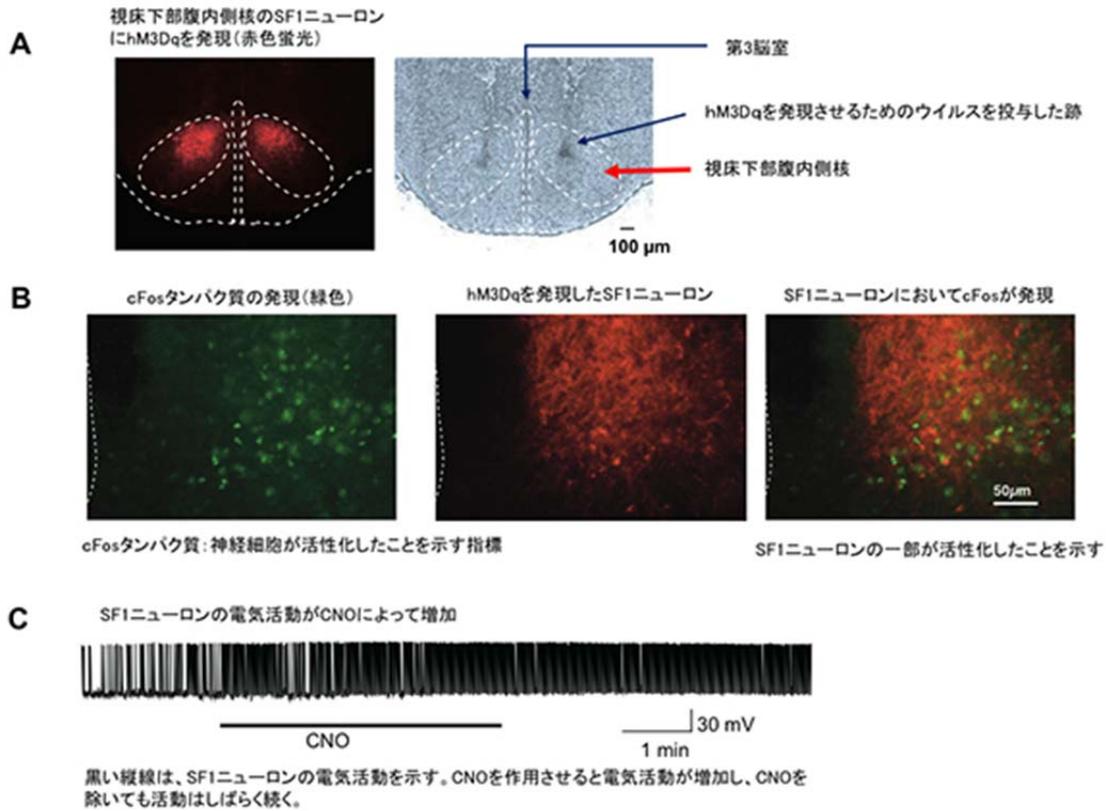
熱産生を行う脂肪組織。ヒトにも存在する。白色脂肪組織は脂肪の貯蔵を主な目的とするが、褐色脂肪組織は熱産生を行う。そのため、熱産生に関わる特別なミトコンドリアが多数存在する。褐色調を示すのは、ミトコンドリアと血管が豊富なためである。

4. Akt

細胞内にあり、インスリンの働きを細胞全体に伝えるタンパク質。インスリン受容体と **Akt** は、タンパク質の一部アミノ酸がリン酸化されることによってタンパク質構造が変化し、活性化状態となる。

図 1

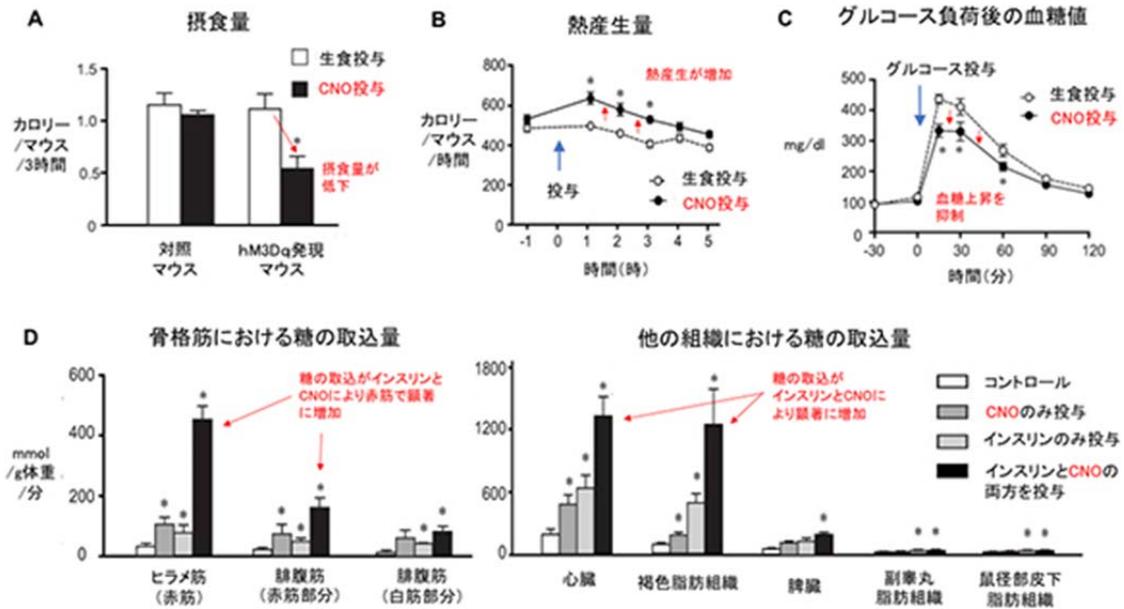
マウス SF1 ニューロンの神経活動が DREADD 法により増加



解説

- A hM3Dq を発現するウイルスをマウスの視床下部腹内側核に接種すると、同神経核のSF1 ニューロンに hM3Dq が選択的に発現 (赤色の蛍光)。 ウイルスとマウスの遺伝子に各々工夫を施すことによって、SF1 ニューロンにのみ hM3Dq を発現させることができる。
- B CNO をマウスに注射すると、hM3Dq を発現した SF1 ニューロンにおいて cFos タンパク質が発現。 cFos タンパク質は、神経活動が増加していることを示す。
- C hM3Dq を発現する SF1 ニューロンに CNO を作用させると、神経細胞の電気活動が増加。 データを示していないが、hM3Dq を発現しない神経細胞に CNO を作用させても効果は無い。

図 2 SF1 ニューロンの神経活動を高めると、摂食量が低下、熱産生が増加すると共に、インスリンによる糖利用が促進する



解説

- A SF1 ニューロンに hM3Dq を発現させたマウスに CNO を注射すると、摂食量が低下する。^{*}は、生食を投与した時と比べて、統計学的に差があることを示す。
- B CNO を注射すると、熱産生が3時間以上増加する。
- C CNO を注射すると、グルコース投与による血糖上昇が少ない。CNO によって、グルコースの利用が促進したことを示す。
- D CNO とインスリンの両方を投与すると、骨格筋（特に赤筋）、心臓と褐色脂肪組織において糖の取込が顕著に高まる。赤筋は、姿勢を維持するために常に収縮している筋肉。これに対して、白筋は100メートル走などの瞬発的運動において働く筋肉。

この研究の社会的意義

インスリンは、糖代謝の調節に最も大事なホルモンです。しかし、視床下部の神経細胞も糖代謝の調節に重要であることが最近の研究で分かってきました。本研究は、視床下部腹内側核 SF1/Ad4BP ニューロンが、糖の利用を促進することを明らかにしました。この研究結果は、2型糖尿病の原因と言われるインスリン抵抗性の発症メカニズム、またその治療法の開発に貢献すると考えられます。

論文情報

Activation of SF1 neurons in the ventromedial hypothalamus by DREADD technology increases insulin sensitivity in peripheral tissues.

Coutinho EA, Okamoto S, Ishikawa AW, Yokota S, Wada N, Hirabayashi T, Saito K, Sato T, Takagi K, Wang C, Kobayashi K, Ogawa Y, Shioda S, Yoshimura Y, Minokoshi Y. *Diabetes*. 2017年7月3日(月) アメリカ東部時間午前10時(日本時間午後11時) オンライン版掲載

お問い合わせ先

<研究について>

自然科学研究機構 生理学研究所 生体機能調節研究領域

生殖・内分泌系発達機構研究部門 教授 箕越 靖彦 (ミノコシ ヤスヒコ)

Tel: 0564-55-7741 FAX: 0564-55-7743

email: minokosh@nips.ac.jp

<広報に関すること>

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室

TEL: 0564-55-7722、FAX: 0564-55-7721

email: pub-adm@nips.ac.jp

星薬科大学 総務部

高橋 俊介

TEL: 03-5498-5813

email: s-takahashi@hoshi.ac.jp

国立大学法人 東京医科歯科大学 総務部 総務秘書課 広報係

TEL: 03-5803-5833

mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

国立大学法人 九州大学 広報室

TEL: 092-802-2130

email: koho@jimu-kyushu-u.ac.jp

<AMED に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

基盤研究事業部 研究企画課

TEL: 03-6870-2224 FAX: 03-6870-2243

email: kenkyuk-ask@amed.go.jp