

平成28年3月1日

各報道機関担当記者 殿

## 脳による血糖調節の 分子メカニズムの解明に成功!!

脳の視床下部は、ホルモンや栄養素の変化に応じて、肝臓のブドウ糖の産生（糖産生）を調節し、血糖値を制御するという役割を担っています。しかし、視床下部が肝臓の糖産生を制御するメカニズムは明らかにされていませんでした。

今回、金沢大学新学術創成研究機構の井上啓教授らの研究グループは、インスリン（注1）が視床下部を介して肝臓の糖産生を抑制する仕組みについて解析を行い、そのメカニズムの解明に成功しました（図1）。井上教授らは、視床下部がインスリンを感知し、迷走神経の活動を抑制することで、肝糖産生を抑制すること（図2）、さらには、その作用が $\alpha 7$ 型ニコチン性アセチルコリン受容体（注2）を介した肝臓のインターロイキン6（注3）の分泌調節により制御されることを明らかにしました（図3）。

糖尿病・肥満では、脳による肝臓の糖産生の調節が破綻していることが知られています。今回の研究結果は、糖尿病・肥満の病態の解明だけでなく、糖尿病・肥満と密接に関連するメタボリックシンドロームの新しい予防薬や治療薬の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、米国東部標準時間2016年3月3日午前12時発行の米国科学誌Cell Reportsのオンライン版に掲載（報道解禁）されます。

### 【本件に関するお問合せ先】

金沢大学新学術創成研究機構革新的統合バイオ研究コア 栄養・代謝研究ユニット  
教授 井上 啓（いのうえ ひろし）  
TEL：076-265-2840（直通） E-mail：inoue-h@staff.kanazawa-u.ac.jp

### 【広報担当】

金沢大学総務部広報室 島田 咲彩（しまだ さあや）  
TEL：076-264-5024 E-mail：koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学研究推進部研究推進課 松本 芳江（まつもと よしえ）  
TEL：076-264-6139 E-mail：rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp

# News Release

## 【研究の背景】

肝臓は、体内でブドウ糖を産生する（糖産生）唯一の臓器です。肝臓での糖産生が、空腹時に増加し、食事を食べると減少することで、血糖値を一定レベルに維持しています。肝臓糖産生の制御は、膵臓から分泌されるインスリンにより行われています。インスリン作用が障害される糖尿病では、肝臓での糖産生の増加が血糖値の増加の原因となることが知られています。

インスリンは、肝臓に直接作用して、糖産生を抑制するのですが、同時に、脳の視床下部（注4）に作用することによっても、間接的に肝臓の糖産生を抑制しています（図1）。視床下部でのインスリン作用による肝臓の糖産生の調節メカニズムに関しては、迷走神経（注5）が関与することが明らかにされています。また、井上教授らも、視床下部でのインスリン作用が、肝臓のクッパー細胞（注6）からのインターロイキン6（IL-6）分泌を増加させ、肝臓の糖産生を抑制することを見出しています。

しかし、脳の視床下部がどのように迷走神経を制御し、クッパー細胞からのIL-6分泌を調節するか、という分子メカニズムは明らかにされていませんでした。

## 【研究成果の概要】

井上教授は、金沢医科大学の谷田守講師との共同研究において、視床下部がインスリンを感知すると、迷走神経の活動が低下することを見出しました。（図3）。迷走神経の活性化は、炎症細胞であるマクロファージ（注6）の活動を抑制し、IL-6分泌を減少させることが知られています。今回の検討から、視床下部インスリン作用が迷走神経の活動を抑制すると、クッパー細胞でのIL-6分泌抑制作用が軽減し、結果として、肝臓IL-6が増加し、肝糖産生が抑制されることが分かりました（図3）。

さらに、井上教授らは、視床下部によるクッパー細胞からのIL-6分泌が、迷走神経の末端から分泌されるアセチルコリン（注7）とクッパー細胞の $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体（Chrna7）を介して、調節されることも明らかにしています。実際に、Chrna7を欠損するマウス（Chrna7ノックアウトマウス）では、視床下部のインスリン作用による肝臓IL-6の増加や肝糖産生の減少が消失します。さらに、Chrna7ノックアウトマウスに、野生型マウスのクッパー細胞を移植すると、視床下部のインスリン作用による肝臓IL-6量や肝糖産生の変化が回復することも証明しています。

肥満や糖尿病では、脳を介した肝臓での糖代謝調節が破綻することが指摘されていますが、井上教授らの検討においても、肥満マウスでは、視床下部がインスリンを感知しても、迷走神経の活動に全く変化が起こらない事を確認しています。アセチルコリン阻害剤などを用いた解析から、肥満マウスでは、迷走神経の活動が既に低下しており、さらに肝臓でのIL-6による肝糖産生の抑制作用も障害されている可能性を見出しています。

# News Release

## 【本研究成果で明らかにしたこと】

1. 視床下部がインスリンを感知すると、肝臓へ分布する迷走神経の活動が低下すること。
2. 視床下部のインスリン作用による肝臓IL-6発現の増加は、アセチルコリン/ $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 (Chrna7) を介したクッパー細胞活性抑制の減弱により誘導されること。
3. 肥満では、視床下部のインスリン作用での迷走神経の活動変化が消失すること。

## 【研究成果の意義】

肥満や糖尿病では、肝臓での糖産生の増加が、血糖値の増加の原因となっています。今回、視床下部のインスリン作用が肝臓糖産生を制御する分子メカニズムが解明されたことは、肥満における脳を介した肝臓糖代謝調節の破綻、さらには肝糖産生の増加に対する新たな予防法・治療法の開発に繋がるものと考えています。

雑誌名： Cell Reports

論文名： Central insulin action activates Kupffer cells by suppressing hepatic vagal activation via the nicotinic alpha 7 acetylcholine receptor.

(中枢インスリン作用は、迷走神経肝臓枝の活性化を抑制することにより、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体を介して、クッパー細胞を活性化する)

著者名： Kumi Kimura, Mamoru Tanida, Naoto Nagata, Yuka Inaba, Hitoshi Watanabe, Mayumi Nagashimada, Tsuguhito Ota, Shun-ichiro Asahara, Yoshiaki Kido, Michihiro Matsumoto, Koji Toshinai, Masamitsu Nakazato, Toshishige Shibamoto, Shuichi Kaneko, Masato Kasuga, Hiroshi Inoue

(木村久美, 谷田守, 長田直人, 稲葉有香, 渡辺一史, 永島田まゆみ, 太田嗣人, 浅原俊一郎, 木戸良明, 松本道宏, 十枝内厚次, 中里雅光, 芝本利重, 金子周一, 春日雅人, 井上啓)

木村久美と谷田守は、ともに筆頭著者。

掲載日時：日本時間 3月4日午前2時にオンライン版に掲載予定 (報道解禁)

# News Release

## 【用語解説】

(注1) **インスリン**；膵臓のランゲルハンス島から分泌されるホルモン。インスリンは、血糖値の上昇に反応して、分泌され、血糖値を減少させる。インスリン作用の障害は、血糖値の増加を引き起こし、糖尿病発症の原因となる。

(注2)  **$\alpha 7$ 型ニコチン性アセチルコリン受容体**；アセチルコリン(注7)受容体には、ムスカリン型とニコチン型があり、ムスカリン型は5種類の存在が認められている。一方で、ニコチン型は、16種類のサブユニットのうちの5つのサブユニットが集まって構成する5量体構造をしており、その種類は豊富である。 $\alpha 7$ と呼ばれるサブユニットが5つ集まって構成する $\alpha 7$ 型受容体は、神経やマクロファージ(注6)に発現している。

(注3) **インターロイキン6**；マクロファージなどの免疫系細胞から産生されるサイトカインと呼ばれるホルモンの一種。炎症に伴い増加し、体の炎症応答を引き起こす。一方で、食事後などでの一過性の増加は、肝臓での糖産生を減少させる。

(注4) **視床下部**；摂食・エネルギー代謝を司る体の中枢で間脳に存在。

(注5) **迷走神経**；延髄から出て頭部や頸部、胸部、腹部の臓器に分布して、感覚、運動、分泌を支配している。その大部分の線維は副交感性である。

(注6) **マクロファージおよびクッパー細胞**；マクロファージは白血球の1種類であり、死細胞や細菌などを捕食し、処理する貪食細胞として、免疫系の制御に重要な役割を果たす。また、肝臓に常在するマクロファージをクッパー細胞という。

(注7) **アセチルコリン**；代表的な神経伝達物質であり、運動神経や副交感神経、脳(中枢神経)など、広く分布している。

# News Release

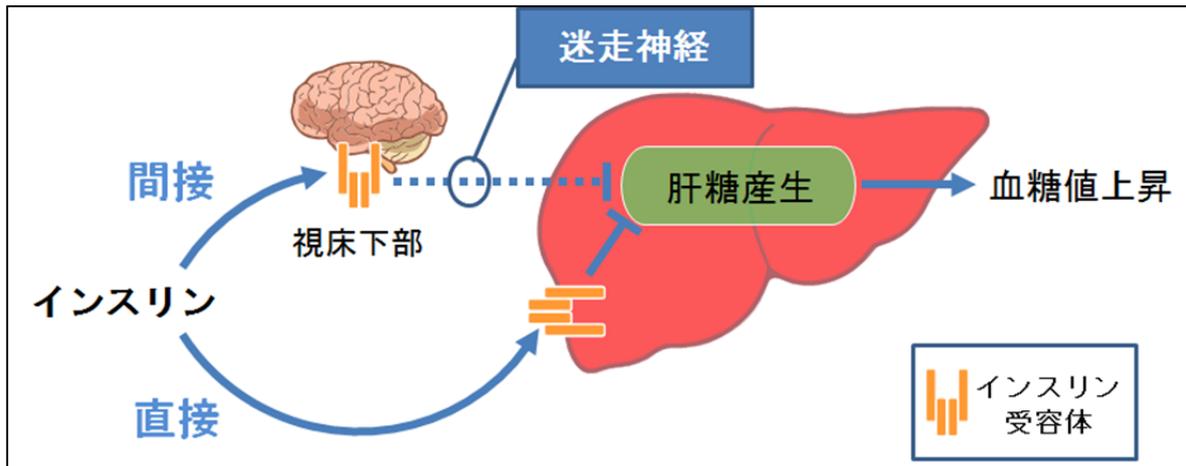


図 1 ; インスリンによる直接的・間接的な肝糖産生抑制作用

インスリンは、肝臓に直接作用して、糖産生を抑制するのですが、同時に、脳の視床下部に作用することによっても、間接的に肝臓の糖産生を抑制しています。間接的な肝糖産生制御の分子メカニズムは明らかにされていませんでした。

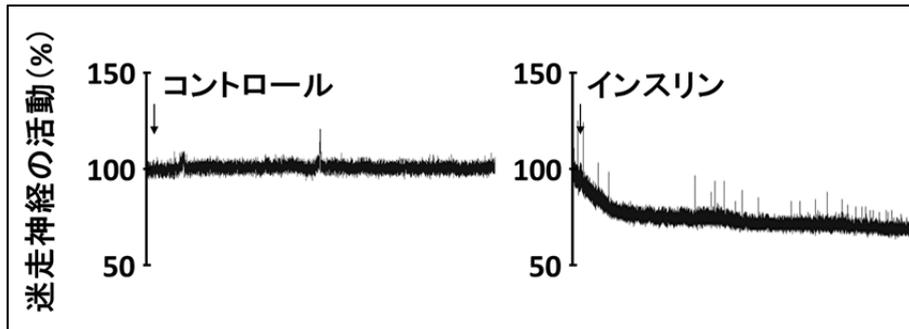


図 2 ; 視床下部がインスリンを感知した後での、迷走神経の神経活動の変化

インスリン無投与群（コントロール）（左）あるいはインスリン投与群（右図）において、迷走神経

の活動を測定した。インスリン投与群では、迷走神経の活動が低下した。

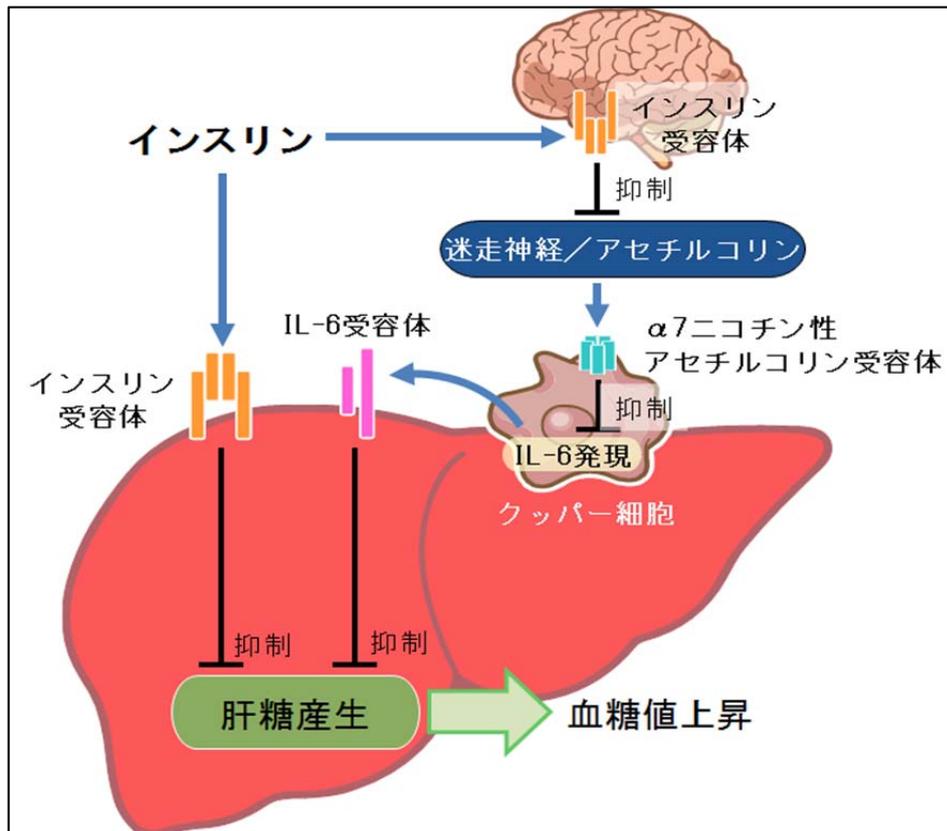


図 3 ; 本研究の要旨

視床下部インスリン作用が迷走神経の活動を抑制すると、クッパー細胞において  $\alpha 7$  ニコチン性アセチルコリン受容体を介した IL-6 分泌抑制作用が軽減し、結果として、肝臓 IL-6 が増加し、肝糖産生が抑制される。