

令和 4 年 9 月 1 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03152

研究課題名(和文) 運動トレーニングによる代謝恒常性に及ぼす視床下部の強化基盤

研究課題名(英文) Reinforced foundation of the hypothalamus on metabolic homeostasis by exercise training

研究代表者

志内 哲也 (SHIUCHI, Tetsuya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授

研究者番号：70372729

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マウスの自発運動により、オレキシンニューロンの活性化をともなつて、レプチンが末梢から中枢へ移行が促進することで、視床下部におけるレプチンの感受性が亢進することを見出した。一方、継続した自発的運動により、マウスの視床下部の神経幹細胞が増加することを見出した。また、運動習慣による骨格筋の遺伝子発現変化が、血中代謝産物レベルを変化させ、それらが脳へ直接的に影響を与えている可能性を見出した。これらは、運動が基礎代謝に関与する視床下部ニューロンの可塑性に大きく影響を与える可能性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの運動トレーニングによる代謝亢進効果は、骨格筋を中心とした直接の代謝臓器に焦点が当てられていたが、本研究では、運動トレーニングが視床下部ニューロンの可塑性や増殖を介して視床下部によるエネルギー代謝調節システムを増強するという、新たなルートの可能性を提案した。視床下部は末梢組織と異なり、代謝が制御される部位ではなく、代謝を制御する部位であるため、視床下部の変化は個体全体にわたって影響を与えやすく、長期的なエネルギー代謝調節の強化基盤となると考えると、運動トレーニングの新たな効果指標として視床下部に着目することに、大きな意義が見出せたと言える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that spontaneous movement of mice promotes the transfer of leptin from the periphery to the center with the activation of orexin neurons, thereby increasing the sensitivity of leptin in the hypothalamus. On the other hand, we found that continuous spontaneous movement increased the number of neural stem cells in the hypothalamus of mice. We also found that changes in skeletal muscle gene expression due to exercise habits may change blood metabolite levels, which may have a direct effect on the brain. These suggest that exercise may have a significant effect on the plasticity of hypothalamic neurons involved in basal metabolism.

研究分野：生理学

キーワード：運動習慣 視床下部 サイトカイン エネルギー代謝

1. 研究開始当初の背景

視床下部は自律神経系や内分泌系の調節機能を持ち、生体内のエネルギーバランスを一定に保つためのセットポイントを規定する。これまでの研究で、肥満後の摂食制限による減量だけでは、視床下部によるエネルギー代謝調節システムを健常レベルにまで回復できないという結果を得ている。したがって、視床下部のエネルギー代謝調節システムには、不可逆的な部分がある可能性が示唆される。

運動は、一過性でも習慣的でも身体にとってストレスの一つであるが、ホメオスタシス強化のための大きな刺激にもなる。骨格筋や心臓など、末梢組織に対する効果はよく研究されているが、近年では運動が海馬などの脳に対しても、遺伝子発現の変化や神経新生をともなして認知機能の向上に寄与することが報告されている。

一方、視床下部の第三脳室周囲においても神経幹細胞(hypothalamic Neural Stem Cell : hNSC)が存在する。hNSCは神経に分化した後、視床下部神経回路に組み込まれ、エネルギー代謝の向上に寄与する。それゆえ、視床下部ニューロンに入れ替わりは、生体内のエネルギーバランスのセットポイントに大きく影響する。以上のことより、『運動による視床下部への影響は、hNSC増殖の亢進を含めて、視床下部エネルギー代謝システムのセットポイントを変化させる』と仮説を立てた。

2. 研究の目的

この仮説を検証するため、運動による視床下部のホメオスタシス強化機序を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) Shiuchi T, et al. (2019) BBRC

雄性 C57BL/6J マウスに対してトレッドミル走運動 (15m/min) を 15 分施し、走運動終了直後にレプチン (2mg/kg) を腹腔内に投与した。レプチン投与 45 分後に視床下部内側基底部を採取し、ウェスタンブロット法を用いて STAT3 のリン酸化を測定することで、レプチン感受性を評価した。また、オレキシンニューロンの活性化を調べるために、神経活性化の指標である c-Fos 発現について免疫組織化学染色法を用いて測定した。

(2) Shiuchi T, et al. (2019) J Physiol Sci.

雄性 C57BL / 6J マウスをトレッドミル走に馴化させたのち、8 日間 (15 分/日) 断続的な障害物を有するトレッドミル走 (15m/分) をトレーニングとして行なった。また、トレッドミル走行中の酸素消費量 (V02) を運動効率の指標として測定した。

4. 研究成果

(1) Shiuchi T, et al. (2019) BBRC

レプチン腹腔内投与による視床下部内側基底部における STAT3 のリン酸化は、非運動群に比べ運動群の方が有意な増強を示した。また、トレッドミル走運動によりオレキシンニューロンにおける c-Fos 発現が増加することを認めた。オレキシン受容体阻害薬をトレッドミル走運動前にマウス脳室内に投与しておくこと、運動によるレプチン感受性増強作用が見られなくなった。オレキシンを脳室内投与した後、レプチンを腹腔内投与すると、運動後と同様に STAT3 リン酸化が亢進した。しかし、オレキシンを視床下部内側基底部に投与した場合は、レプチン感受性は逆に低下した。運動後に、レプチンをマウスの腹腔内ではなく脳室内に投与すると、運動によるレプチン感受性増強効果は見られなかった。これらのことから、運動による視床下部でのレプチン感受性増強作用は、レプチンシグナルの亢進によらない機序であることが考えられた。

視床下部基底部の Median Eminence (ME) を含む Tanycyte の Erk リン酸化は、レプチンの血液脳関門を通過させる。免疫組織染色法により、マウス脳スライスに Erk リン酸化抗体で染色すると、運動後において ME における Erk リン酸化が亢進すること、オレキシン受容体阻害薬の脳室内投与により、その効果は減弱することを見出した。そこで、運動後における視床下部内側基底部のレプチン濃度と血中レプチン濃度を測定すると、運動により、視床下部内側基底部と血中のレプチン濃度比が高くなり、オレキシン受容体阻害薬の脳室内投与により、その効果が逆転することを見出した。

【結論】以上のことから、運動後のレプチン感受性増強には、運動によるオレキシンニューロン活性化と、それに伴う視床下部へのレプチン輸送の亢進が機序として考えられる。

(2) Shiuchi T, et al. (2019) J Physiol Sci.

障害物を有するトレッドミル走は、障害物がない場合よりも高い V02 を示したが、トレーニングにより低下した（運動効率の上昇を意味する）。障害物を有するトレッドミル走トレーニング後のマウスの脳内を調べると、外側中隔において神経活性の指標である c-Fos 発現およびドーパミン分泌の指標であるドーパミン代謝回転の上昇が見られた。外側中隔におけるドーパミン代謝回転は、V02 で評価した運動効率と有意な相関を示した。そこで両側の外側中隔へドーパミン受容体阻害薬を投与すると、上昇していた外側中隔での c-Fos 発現と運動効率が低下した。また、外側中隔へのドーパミン D1 受容体阻害薬の投与により、海馬 CA3 領域において上昇していた c-Fos 発現が低下したことから、外側中隔から海馬 CA3 領域への神経連絡が、複雑性運動の運動効率上昇に関与することが示唆される。

【結論】以上より、外側中隔におけるドーパミン代謝回転が複雑性の高い運動における運動効率向上に関与すると考えられる。

(3) 運動による hNSC 増殖とエネルギー代謝調節に関する研究（継続中）

12 週間にわたって輪回し運動をさせた雄性 C57BL / 6J マウスの hNSC が、輪回し運動させていないマウスと比べて、有意に多いことを見出した。この結果は、継続的な運動が hNSC の増殖を亢進させることを示唆する。現在、その機序とエネルギー代謝調節変動への寄与について実験中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shiuchi T, Otsuka A, Shimizu N, Chikahisa S, Sei H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Feeding Rhythm-Induced Hypothalamic Agouti-Related Protein Elevation via Glucocorticoids Leads to Insulin Resistance in Skeletal Muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 10831-10831
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms221910831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Dalanon J, Chikahisa S, Shiuchi T, Shimizu N, Chavan P, Suzuki Y, Okura K, Sei H, Matsuka Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Pain sensitivity increases with sleep disturbance under predictable chronic mild stress in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14231-14231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-93560-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanioka Daisuke, Chikahisa Sachiko, Shimizu Noriyuki, Shiuchi Tetsuya, Sakai Noriaki, Nishino Seiji, Sei Hiroyoshi	4. 巻 403
2. 論文標題 Intracranial mast cells contribute to the control of social behavior in male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113143-113143
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2021.113143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ikeda Yasumasa, Watanabe Hiroaki, Shiuchi Tetsuya, Hamano Hirofumi, Horinouchi Yuya, Imanishi Masaki, Goda Mitsuhiro, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Izawa-Ishizawa Yuki, Miyamoto Licht, Ishizawa Keisuke, Aihara Ken-ichi, Tsuchiya Koichiro, Tamaki Toshiaki	4. 巻 63
2. 論文標題 Deletion of H-ferritin in macrophages alleviates obesity and diabetes induced by high-fat diet in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 1588-1602
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00125-020-05153-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Y, Chikahisa S, Shiuchi T, Shimizu N, Tanioka D, Uguisu H, Sei H.	4. 巻 214
2. 論文標題 Sleep profile during fasting in PPAR-alpha knockout mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiol Behav.	6. 最初と最後の頁 112760-112760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2019.112760.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiuchi T, Masuda T, Shimizu N, Chikahisa S, Sei H.	4. 巻 69
2. 論文標題 Dopamine stimulation of the septum enhances exercise efficiency during complicated treadmill running in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 1019-1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00722-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiuchi T, Miyatake Y, Otsuka A, Chikahisa S, Sakaue H, Sei H.	4. 巻 514
2. 論文標題 Role of orexin in exercise-induced leptin sensitivity in the mediobasal hypothalamus of mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 166-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.145.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka A, Shiuchi T, Chikahisa S, Shimizu N, Sei H.	4. 巻 219
2. 論文標題 Sufficient intake of high-fat food attenuates stress-induced social avoidance behavior.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sci.	6. 最初と最後の頁 219-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2019.01.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chikahisa S, Chida D, Shiuchi T, Harada S, Shimizu N, Otsuka A, Tanioka D, Sei H.	4. 巻 359
2. 論文標題 Enhancement of fear learning in PPAR knockout mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Behav Brain Res.	6. 最初と最後の頁 664-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2018.09.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 志内哲也
2. 発表標題 臓器・機能連関からみる摂食行動と代謝制御
3. 学会等名 第8回 日本時間栄養学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志内哲也
2. 発表標題 運動による代謝変動と脳機能連関
3. 学会等名 第29回 日本運動生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志内哲也
2. 発表標題 摂食リズムによる視床下部を介した 臓器連関作用
3. 学会等名 第7回 日本時間栄養学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 志内哲也
2. 発表標題 摂食リズムによる末梢 中枢連関作用と代謝生理学的適応
3. 学会等名 第27回 日本時間生物学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 志内哲也
2. 発表標題 身体不活動にともなう骨格筋代謝の変化が高次脳機能に及ぼす影響
3. 学会等名 生理研研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 志内哲也
2. 発表標題 摂食リズムによる臓器連関作用と代謝生理学的適応
3. 学会等名 第58回日本栄養食糧学会近畿支部大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志内哲也、清水敬之、大塚愛理、近久幸子、勢井宏義
2. 発表標題 妊娠期における摂食リズムの違いが仔における行動に及ぼす影響
3. 学会等名 第6回時間栄養科学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志内哲也
2. 発表標題 エネルギーコストを指標とした運動効率向上における脳内機構の解明
3. 学会等名 第27回日本運動生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志内哲也、増田拓也、清水敬之、近久幸子、勢井宏義
2. 発表標題 複雑な運動中の運動効率に及ぼすドーパミン作用
3. 学会等名 体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷岡 大輔、近久 幸子、清水 紀之、志内 哲也、勢井 宏義
2. 発表標題 マウス頭蓋内肥満細胞と社会行動の関連
3. 学会等名 第71回日本生理学会中四国生理地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuya Shiuchi
2. 発表標題 Homeostatic coordination via alteration of hypothalamic energy sensor by feeding time
3. 学会等名 日本生理学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------