

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：24302

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04128

研究課題名（和文）食後熱産生における[GLP-1-自律神経反射-副腎アドレナリン]軸の重要性の解明

研究課題名（英文）Investigation of the role of <GLP-1 - autonomic nerves reflex - adrenal adrenaline> axis on diet-induced thermogenesis

研究代表者

岩崎 有作（Iwasaki, Yusaku）

京都府立大学・生命環境科学研究科・教授

研究者番号：60528420

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、食事誘発性熱産生の駆動原理を解明すべく、食後腸ホルモンのGLP-1（Glucagon-Like Peptide-1）の求心性迷走神経を介した脳作用、脳から交感神経系を介した副腎髄質由来のアドレナリン分泌促進作用、そして、アドレナリンの代謝臓器を介した体熱産生作用を解析した。GLP-1分泌促進成分としてゼロカロリーの希少糖アルロースを用いた。アルロースによる腸GLP-1放出は、求心性迷走神経を介して視床下部X神経を活性化し、この情報が副腎髄質に伝えられアドレナリン分泌を促進し、アドレナリンの骨格筋 α_2 受容体への作用にて体熱産生を誘導することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界規模で肥満が増加する中、食事を介してエネルギー代謝を亢進させる現象の機序解明研究は将来的に肥満の予防や対策にも繋がる。従って、本研究で明らかとなった希少糖・腸GLP-1放出によるエネルギー代謝亢進・体熱産生作用は、肥満の予防や対策に繋がる基礎研究となる。本研究では、これまでに余り注目されてこなかった骨格筋による熱産生機能を明らかにするものであった。骨格筋の機能低下は糖尿病やフレイル、サルコペニアとの関連が指摘されていることから、本研究のさらなる発展が、骨格筋機能を高める研究に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, to clarify the driving principle of diet-induced thermogenesis, we analyzed the thermogenic effect of the intestinal hormone GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), whose secretion is promoted after a meal, via vagal afferent nerves. Allulose, a zero-calorie rare sugar, was used as a GLP-1 secretagogue. The present study demonstrates that the release of intestinal GLP-1 by allulose activates the hypothalamic X neurons via the vagal afferent nerves, and this information is transmitted to the adrenal medulla to promote adrenaline secretion, and the action of adrenaline on the skeletal muscle α_2 receptor induces body heat production.

研究分野：自律神経生理学

キーワード：GLP-1 求心性迷走神経 体熱産生 アドレナリン 骨格筋

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

過食を成因とする肥満症・糖尿病の罹患数は、世界レベルで増加の一途をたどっている。一方、超高齢社会の日本では、食欲不振を成因とする高齢者のサルコペニア(筋萎縮)が大きな問題となっている。骨格筋の萎縮は、体熱産生を低下させ、冷え性を誘導する。従って、エネルギー代謝/体熱産生を増加させることは、肥満・糖尿病だけでなく、冷え性の予防・治療にも有効となる。しかし、エネルギー代謝/体熱産生を亢進させ、肥満、糖尿病、冷え性を改善する有効な治療薬・機能的食品は未だ開発されていない。

体温維持には食事が必須である。食事による体熱産生を食後熱産生/食事誘発性熱産生(Diet-Induced Thermogenesis; DIT)といい、これは古くから知られている現象である。しかし、DITの駆動原理・科学的機構については不明な点が多い。

食物摂取によって分泌される腸ホルモンの1つに Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)があり、これが近年注目されている。GLP-1は2つの食後生理作用に関与することが明らかとなり、それは「食後血糖上昇抑制作用(インスリン分泌促進作用)」と「満腹感創出作用」である。「食事誘発性熱産生」は重要な食後生理作用であるにも関わらず、GLP-1の食事誘発性熱産生への関与は不明である。

研究代表者は、薬理量のGLP-1投与、もしくは、ゼロカロリーの希少糖アルロース摂取による腸GLP-1放出が、副腎髄質のアドレナリンの分泌を亢進させ、直腸温を上昇させることを見出した(未発表)。さらに研究代表者は、生体内で非常に不安定な腸GLP-1の生理機能発揮には、腸・肝門脈系近傍に多く分布する求心性迷走神経が重要な役割を果たしていることをこれまでに明らかにしてきた(Y. Iwasaki et al., *Nat Commun* 2018)。従って、食後に分泌される腸GLP-1が、求心性迷走神経・脳・副腎交感神経・アドレナリンという自律神経反射を介して、エネルギー消費量を増加させて体熱産生を誘導しているかもしれない。

2. 研究の目的

本研究では、GLP-1分泌促進成分としてゼロカロリーの希少糖アルロースを用い、内因性GLP-1の生理効果を検証する。そして、腸GLP-1の体熱産生効果と、その効果に関与する求心性迷走神経、視床下部神経、副腎交感神経、アドレナリン受容体サブタイプ、体熱産生臓器について検証した。

3. 研究の方法

(1) 動物

マウス(C57BL/6Jおよび各種遺伝子改変マウス)は12時間の明暗サイクル(明期7:30~19:30)条件下で、室温(23±2°C)と湿度(55±10%)に管理された飼養保管施設で飼育した。全ての実験は、京都府立大学組換えDNA実験安全委員会、及び、京都府立大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

(2) 直腸温測定

明期に5時間絶食したマウスにアルロース(3g/kg、松谷化学工業)またはSalineを単回胃内投与し、その後1, 2, 3時間後の直腸温を、physitemp社のマイクロプローブサーモメータBAT-12で測定した。

(3) 自発行動と酸素消費量の測定

アルロース単回胃内投与前後のマウスの自発行動と酸素消費量は、赤外線ビームセンサー方式の運動量測定装置(ACTIMO-100N、シンファクトリー)と動物用エネルギー代謝測定システム(ARCO-2000N-RAT、アルコシステム)を用いた。

(4) 横隔膜下迷走神経切断術

麻酔下のマウスを開腹し、横隔膜下迷走神経を外科的に切断した。術後1週間程度の回復期間をとり、実験した。

(5) 副腎交感神経切除術

麻酔下のマウスの側腹部を切開し、副腎交感神経を切除した。これは左右、同様に実施した。1週間の回復期を経て実験をした。実験終了後、交感神経切断マウスの血漿中アドレナリン濃度は大きく減弱していた一方、副腎皮質ホルモンのコルチコステロン(CORT)の濃度は変化が認められなかった。

(6) 血中ホルモン・血中成分の分析

麻酔下にてマウスの下大静脈より採血をした。血漿中のアドレナリンは活性アルミナにて精製した後、HPLC-ECD(エイコム社700シリーズ)にて定量分析した。血漿中のtotal GLP-1は

Total GLP-1 ELISA KIT (EZGLP1T36K、Millipore) を用いて定量分析した。

(7) 免疫染色

マウスへアルロース 3 g/kg を単回胃内投与し、90 分後に灌流固定し、脳を摘出した。薄切片を作成し、神経活性化マーカーである c-Fos の免疫染色をした。また、視床下部に発現する神経伝達物質との二重免疫染色をした。

4. 研究成果

アルロースの単回胃内投与 (3 g/kg) は、投与後 1~2 時間の直腸温と酸素消費量を有意に上昇させた。この時の自発行動には変化はみられず、アルロースは非運動性熱産生を誘導した。直腸温が上昇するアルロース投与後 1 時間に血漿 GLP-1 とアドレナリンの濃度が有意に上昇した。GLP-1 受容体欠損マウスへのアルロース投与は、血漿 GLP-1 濃度は上昇させたが、血漿アドレナリン濃度と直腸温には変化がみられなかった。GLP-1 受容体は、GLP-1 産生腸内分泌細胞の近傍に位置する求心性迷走神経に発現する。この求心性迷走神経を外科的に障害させると、アルロースによるアドレナリン分泌亢進と直腸温上昇は消失した。副腎交感神経切除はアドレナリン分泌障害となり、このモデルマウスではアルロースの直腸温上昇が消失した。以上の結果より、アルロースによる腸 GLP-1 分泌促進は、GLP-1 受容体を介して求心性迷走神経を活性化し、その神経情報が副腎交感神経活性化を誘導してアドレナリン分泌を促進させて、エネルギー代謝亢進・体熱産生を誘導していることが明らかとなった。

本作用に関わる中枢機能を検討した。アルロース (3 g/kg) の単回内投与は、視床下部の X 神経を活性化することを、c-Fos と X との二重免疫染色にて明らかとなった。アルロースによる直腸温上昇作用は、X 受容体の全身欠損マウスで消失し、X 受容体の阻害剤を脳室内へ投与することでも消失した。従って、アルロースの GLP-1 放出による体熱産生作用に、視床下部 X が関与していることが明らかとなった。

最後に、アルロースの体熱産生作用に関与する熱産生臓器について検証した。本作用には副腎由来のアドレナリンの作用が必須であった。アドレナリンは非選択的なアドレナリン受容体のアゴニストであり、アルロースの直腸温上昇に関与するアドレナリン受容体サブタイプをはじめに検証した。アルロースの直腸温上昇作用は、アドレナリン β_3 受容体阻害剤ではなく、 β_2 受容体阻害剤の前投与にて完全に消失した。 β_2 受容体を発現する体熱産生臓器として、人体最大の臓器である骨格筋に着目した。骨格筋特異的 β_2 受容体欠損マウスへのアルロースの効果を検証した結果、アルロース投与は GLP-1 とアドレナリン分泌を亢進させたが、直腸温上昇作用は 1/3 まで減弱した。

本研究では、アルロースによる腸 GLP-1 分泌促進は、<GLP-1 受容体→求心性迷走神経→視床下部 X 神経→副腎交感神経→副腎アドレナリン→アドレナリン β_2 受容体→骨格筋> 軸を介して体熱産生を誘導することを明らかとした。本成果は、GLP-1 の食事誘発性熱産生への関与を示唆し、GLP-1 分泌促進食品成分による代謝亢進・体熱産生誘導作用が、代謝低下に伴う肥満や冷え性などの健康障害を予防・改善する可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩崎有作、武藤明日香、谷田守、安部力、小川渉、矢田俊彦
2. 発表標題 腸ホルモンGLP-1の体熱産生作用に関するアドレナリン 受容体サブタイプの検討
3. 学会等名 2023年度温熱整理研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武藤明日香、谷田守、安部力、矢田俊彦、岩崎有作
2. 発表標題 腸ホルモン GLP-1 の感覚神経・脳・副腎交感神経 を介したアドレナリン分泌促進による体熱産生作用
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武藤明日香、谷田守、安部力、矢田俊彦、岩崎有作
2. 発表標題 腸ホルモンGLP-1の神経反射によるアドレナリン分泌促進を介した体熱産生作用
3. 学会等名 生理学研究所研究会2022 年度温度生理学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武藤明日香、谷田守、安部力、矢田俊彦、岩崎有作
2. 発表標題 腸ホルモンGLP-1の感覚神経・脳・副腎交感神経反射を介したアドレナリン分泌促進による体熱産生作用
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎有作
2. 発表標題 食後分泌腸ホルモンGLP-1の自律神経を介した体熱産生作用
3. 学会等名 第42回日本肥満学会・第39回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武藤明日香、谷田守、安部力、矢田俊彦、岩崎有作
2. 発表標題 腸ホルモンGLP-1の自律神経とアドレナリン分泌を介した体熱産生作用
3. 学会等名 第60回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武藤明日香、谷田守、矢田俊彦、岩崎有作
2. 発表標題 食後に分泌される腸ホルモンGLP-1のアドレナリン 受容体を介した体熱産生作用
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本侑津希、武藤明日香、矢田俊彦、岩崎有作
2. 発表標題 3種単糖：グルコース、フルクトース、アルロースのGLP-1分泌能と体熱産生作用の比較
3. 学会等名 令和2年自然科学研究機構生理学研究所研究会 温熱生理研究会
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
---------	---------