

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03380

研究課題名(和文) ヒト視床下部神経核レベルの「脳インスリン抵抗性」の定義とその臨床応用

研究課題名(英文) Definition of "brain insulin resistance" at the human hypothalamic nucleus level and its clinical application

研究代表者

田村 好史 (Tamura, Yoshifumi)

順天堂大学・国際教養学部・教授

研究者番号：80420834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳インスリン抵抗性がメタボリックシンドロームの根本的な病態である可能性があるが、ヒトでの検証は十分でない。本研究は、2型糖尿病(T2D)患者における視床下部核レベルでの脳インスリン抵抗性を解明することを目的とした。2型糖尿病の日本人男性21名と非肥満の日本人男性21名を対象に募集し、fMRIと鼻内インスリン投与を組み合わせた測定を実施した。その結果、鼻内インスリン投与後、T2D群は視床下部核のBOLD信号変化が抑制されず、むしろ増加する傾向があった。本研究により、視床下部核レベルでのインスリン抵抗性の存在が初めて示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視床下部におけるインスリン抵抗性(脳インスリン抵抗性)が食欲の増加と全身の代謝増悪の両者に直接関わり、代謝性疾患の本質的な原因となっている可能性が動物実験を中心に指摘されている。ヒトにおいて、脳インスリン抵抗性がメタボリックシンドロームや糖尿病に存在すれば、それが、その根本病態の一つであり、その解除こそが減量や糖尿病予防に重要である可能性があるが、現在まで十分検証されてきていない。今回の調査により、2型糖尿病で視床下部核レベルのインスリン抵抗性があることが世界で初めて明らかとなり、今後の臨床的な検証がさらに望まれる。

研究成果の概要(英文)：Brain insulin resistance may be a fundamental pathology of metabolic syndrome, but human verification is insufficient. This study aimed to elucidate brain insulin resistance at the level of hypothalamic nuclei in patients with type 2 diabetes (T2D). We recruited 21 Japanese men with T2D and 21 non-obese Japanese men and conducted measurements combining fMRI and nasal insulin administration. As a result, after nasal insulin administration, the T2D group showed a tendency for the BOLD signal change in the hypothalamic nuclei not to be suppressed but rather to increase. This study demonstrated for the first time the presence of insulin resistance at the level of hypothalamic nuclei.

研究分野：生理学

キーワード：脳インスリン抵抗性 2型糖尿病

1. 研究開始当初の背景

近年、日本における糖尿病や動脈硬化症の患者数の増加は著しく、早急にその予防を考える必要がある。肥満 (BMI 25 kg/m^2) によりもたらされる「インスリン抵抗性」は、2 型糖尿病やメタボリックシンドロームの重要な病態基盤と考えられ、動脈硬化症進展の根本的原因とされてきた。しかしながら、日本で行われた大規模臨床試験である JDCS や NIPPON DATA により糖尿病患者の平均 BMI は 23 kg/m^2 と正常レベルであること、心血管系イベントによる死亡は非肥満患者 (BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$) が全体の約 80% を占めていること、が明らかとなっている。したがって、我が国における特定健診 (メタボ健診) と特定保健指導は、主に食事・運動療法による「体脂肪減少」を主軸に介入が行われてきたが、実際には非肥満者から肥満者まで幅広い視点で再検討する必要がある。特に、特定保健指導のビッグデータ解析により、我が国の特定保健指導による体重減少は僅か 2% にとどまり、血圧・血糖・脂質いずれも有意に改善しなかったことが明らかとなった。これらの結果から、メタボリックシンドロームに対する新たな介入法の開発が必要と考えられる。

この点に関して、視床下部におけるインスリン抵抗性 (脳インスリン抵抗性) が食欲の増加と全身の代謝増悪の両者に直接関わり、代謝性疾患の本質的な原因となっている可能性が指摘されている。例えば、近年の動物実験により、視床下部の弓状核を中心に、室傍核、腹内側核、外側野が摂食亢進・抑制に関わる神経ネットワークを形成し、食欲が制御されていることが明らかとなった。この中でも弓状核の NPY/AgRP 神経はインスリン受容体を発現し、インスリンは本ニューロンを介して食欲を抑制する。また、インスリンは視床下部内側基底部と自律神経を介して、肝糖産生を抑制、筋糖取り込みを増加させ、血糖を低下させることが示されてきた。実際に視床下部のインスリン抵抗性により、食欲が亢進し、その変化とは独立して血糖値上昇も生じることが示されてきており、脳インスリン抵抗性がメタボリックシンドロームのヒトに存在すれば、それが、その根本病態の一つであり、その解除こそが減量や糖尿病予防に重要である可能性がある。

これまでヒトにおいては、経鼻インスリン投与により脳に直接的にインスリンを作用させた後、視床下部活動を fMRI で計測することで、脳インスリン感受性を測定する手法が開発されている。本手法を用いて、肥満者では健常者で見られるインスリンによる視床下部活性の低下が生じず (脳インスリン抵抗性) 、それが肥満者における全身のインスリン抵抗性などに関連していることが明らかとなってきている。しかしながら、現在までのヒトにおける脳インスリン抵抗性に関する研究で以下の点が未だ解決されていない。

(1) 視床下部は 10 の神経核を持ち、それぞれの核で違う役割を担っていることが知られているが、現在まで行われてきた視床下部の fMRI は low resolution であったため、脳インスリン抵抗性がどの神経核で生じていて、どのような臨床的意義があるのか全く不明である。

(2) (1) で定義された脳インスリン抵抗性がいつから生じ、食欲や全身の代謝障害の進展とどのように関連しているのか、特に非肥満者における臨床的意義は全く不明である。

2. 研究の目的

本研究において、(1) ヒトにおける視床下部神経核レベルでの脳インスリン抵抗性を定義する、(2) 代謝障害の成り立ちにおける脳インスリン抵抗性の位置づけを明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

研究参加者

2 型糖尿病 (T2D) の日本人男性 21 名と、非肥満 (BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$) の日本人男性 21 名を対象に募集した。急性心血管疾患、慢性肺疾患、癌、腎不全、重度の肝機能障害、甲状腺機能亢進症、および精神疾患のある被験者は除外した。すべての参加者は、順天堂大学の倫理委員会の承認を

得て、書面によるインフォームドコンセントを提供した。本研究は、ヘルシンキ宣言の原則に従って実施した。

研究デザイン

スクリーニングセッションの後、被験者は別の日に当機関を訪れた。夜間の断食後、機能的 MRI と鼻内インスリン投与を組み合わせた実験を行った。血液サンプル採取のために、前腕に静脈カニューレを固定した。被験者は、時間 0 に鼻内インスリンスプレーを受けた。合計 160 IU のインスリンを投与した。血液サンプルは-10, 0, 5, 10, 15, 20, 30 分に採取した。全身の脂肪量はバイオインピーダンス法(InBody; BIOSPACE, 東京、日本)で測定した。インスリン抵抗性の評価は、HOMA-IR を用いて行った。食事習慣と身体活動を評価するために、簡易食事履歴質問票(BDHQ)と国際身体活動質問票(IPAQ)を使用した。

MRI

すべての MRI データは、順天堂大学病院の 3-T MRI スキャナー(Siemens Prisma, Erlangen, Germany)と 32 チャンネルヘッドコイルを使用して取得した。T1 強調構造画像は、3D 磁化準備高速勾配エコーシーケンスを使用して取得した(解像度 = $0.8 \times 0.8 \times 0.8 \text{ mm}^3$)。機能画像は、マルチバンド勾配エコー(GRE)エコープラナーイメージング(EPI)シーケンスを使用して取得した。機能画像は、リアラインメント、トップアップ歪み補正、およびモンリオール神経学研究所(MNI)座標の標準空間への空間正規化を行った。ベースラインと比較した信号変化は、鼻内インスリンスプレー後の 5 分ごとに計算した。内側視床下部(ARC, DMH, PVH, PH, VMH)および外側視床下部(LHAa, LHAp, LHAt)の関心領域は、境界マッピング技術を使用して定義した。

統計解析

2 つのグループ(コントロールおよび T2D)間の差異は、適切な場合には t 検定またはマンホイットニー-U 検定を使用して評価した。鼻内インスリンの各変数に対する影響を比較するために、2 要因の反復 ANOVA を実施した。相関解析は、適切に、ピアソンまたはスピアマン相関係数を使用して実施した。鼻内インスリン適用に対する視床下部の反応に影響を与える代謝パラメータを決定するために、重回帰分析を実施した。正規分布に近似するために、ログ変換値を分析に使用した。すべての統計テストは両側で行い、有意水準は 5%とした。分析には SPSS Statistics for Windows, version 25.0 を用いた。

4 . 研究成果

最終的にコントロールと T2D グループに 20 名が含まれた。被験者の平均年齢は両グループとも約 50 歳であった。BMI および体脂肪率は T2D 群でコントロール群よりも有意に高かった。さらに、T2D 群はコントロール群よりも有意に高い中性脂肪レベルと低い HDL-C レベルを示した。血清遊離脂肪酸(FFA)、高分子量アディポネクチンおよび C 反応性タンパク質濃度および日常身体活動は、両グループ間で同等であった。HOMA-IR は T2D 群でコントロール群よりも有意に高かった。

鼻内インスリン投与後の視床下部核の迅速な BOLD 信号変化には、T2D 群とコントロール群で有意な差が見られた。具体的には、コントロール群では、インスリン投与後 5 分で PH の信号が迅速に抑制されたが、T2D 群ではそのような反応は見られなかった。同様に、LHAp では、インスリン投与後 5 分および 10 分でコントロール群の信号が抑制されたが、T2D 群では抑制されず、むしろ 10 分後に増加する傾向があった。T2D 群では、多重回帰分析により、空腹時血糖が 5 分および 10 分時の LHAp の活動変化に対する有意な独立変数であることが示された。

このように、T2D において視床下部核レベルでインスリン抵抗性を持つことが初めて明らかとなった。今後は、その機能的意義についての検証的解析が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 MAI KIYA; HIDEYOSHI KAGA; NAOAKI ITO; TSUBASA TAJIMA; HITOSHI NAITO; MOTONORI SATO; SATOSHI KADOWAKI; SAORI KAKEHI; HIROTAKA WATADA; YOSHIFUMI TAMURA
2. 発表標題 Nasal-Insulin Induced Change of Functional MRI Signal at the Level of Hypothalamic Nuclei in the Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
3. 学会等名 American Diabetes Association 83rd Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2023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
研究分担者	筧 佐織 (Kakehi Saori) (00450560)	順天堂大学・大学院医学研究科・特任助教 (32620)	
研究分担者	田端 宏樹 (Tabata Hiroki) (50876886)	順天堂大学・大学院医学研究科・博士研究員 (32620)	
研究分担者	小西 清貴 (Konishi Seiki) (90323609)	順天堂大学・大学院医学研究科・教授 (32620)	
研究分担者	加賀 英義 (Kaga Hideyoshi) (90814757)	順天堂大学・医学部・助教 (32620)	

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
---------	---------