

令和 5 年 4 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15206

研究課題名（和文）視床下部 - 延髄を接続する中枢神経操作による抗肥満作用の解明

研究課題名（英文）Anti-obesity function by hypothalamic neurons projecting brainstem

研究代表者

伊澤 俊太郎 (Izawa, Shuntaro)

北海道大学・獣医学研究院・特別研究員 (PD)

研究者番号：30897632

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は視床下部外側野に局在するメラニン凝集ホルモン産生神経（MCH神経）が延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロンに抑制性の入力を送り、褐色脂肪組織を支配する交感神経活動を抑制することでエネルギー消費の節約に働くことを明らかにした。本研究成果は2022年2月のThe Journal of Physiology誌に掲載され（J Physiol. 2022 Feb;600(4):815-827.）、日本自律神経学会および日本神経内分泌学会で当該研究内容を発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MCH受容体アンタゴニストは抗肥満薬としての可能性が複数の製薬会社から検証され、臨床試験においても効果が確認されている。しかし、抗肥満を誘導する神経メカニズムは不明で、また、悪夢や頻脈といった副作用から現在まで実用化には至っていない。本研究によりMCH神経がエネルギー消費節約に機能する神経回路が明らかになったことで、延髄縫線核をターゲットとし代謝に焦点を定めたMCHブロックの道が開ける可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Hypothalamic melanin-concentrating hormone (MCH) peptide robustly affects energy homeostasis. However, it is unclear whether and how MCH-producing neurons, which contain and release a variety of neuropeptides/transmitters, regulate energy expenditure in the central nervous system and peripheral tissues. We thus examined the regulation of energy expenditure by MCH neurons, focusing on interscapular brown adipose tissue (BAT) activity. MCH neuron-ablated mice exhibited reduced body weight, increased oxygen consumption, and increased BAT activity, which improved locomotor activity-independent energy expenditure. The medullary raphe nucleus (MRN) neurons were activated by MCH neuron ablation. Therefore, endogenous MCH neuron activity negatively modulates energy expenditure via BAT inhibition. MRN neurons might receive inhibitory input from MCH neurons to suppress BAT activity.

研究分野：神経科学

キーワード：視床下部 抗肥満 代謝 MCH

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メラニン凝集ホルモン (MCH) は 19 アミノ酸残基の環状ペプチドで、MCH を産生する細胞は視床下部外側野に局在する。MCH ペプチドの脳室内投与が摂食量やエネルギー代謝を変化させることは 2000 年代から報告がされているが、そのメカニズムはよく分かっておらず、作用点として機能する神経核も現在まで不明であった。光遺伝学や化学遺伝学といった操作技術は神経メカニズムの解明に有用であるが、これらの手法で MCH 神経を急性に活性化するとエネルギー状態よりも睡眠状態の遷移 (ノンレム睡眠からレム睡眠への移行) が顕著に観察されてしまう。そのため、一過性ではなく長期的かつ後天的な MCH 神経の操作でエネルギー消費の制御メカニズムを検証する必要がある。

2. 研究の目的

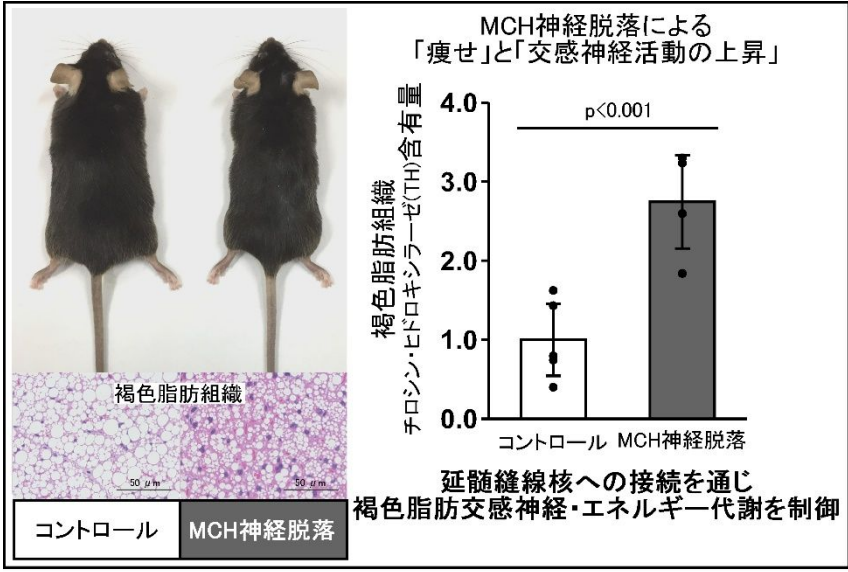
MCH 受容体アンタゴニストの投与によって摂食とエネルギー代謝のバランスが変化し、体重が低下することが 2000 年代に報告されている。複数の製薬会社が抗肥満薬として MCH 機能阻害薬の開発に取り組み、人間への臨床試験でも体重低下が認められている。しかし、脳内の広範な領域への影響に伴う副作用からいずれも承認には至っていない。MCH 神経の投射先別・亜集団別の個別機能を解明し、エネルギー代謝について中枢での作用点を厳密にした製薬ターゲットが可能となれば、副作用のため頓挫していた MCH 機能ブロックによる抗肥満薬の実現が期待できる。そこで、MCH 神経がエネルギー調節を制御する神経回路として視床下部から抹消までに経路を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

MCH 神経のみをジフテリア毒素によって後天的かつ不可逆的に脱落するマウス (MCH-tTA; Tet0 DTA) を作成し、体重および摂食量、飲水量、酸素消費量、二酸化炭素排出量、自発行動量を同時に記録し、その後に抹消臓器の解剖を実施した。神経経路の特定のために仮性狂犬病ウイルス (PRV) を用いた逆行性トレーシングや遺伝子改変マウスを用いた順行性トレーシング、さらに cFos 免疫染色を用いた当社先神経領域の活動状態特定を行った。

4. 研究成果

MCH-tTA; Tet0 DTA マウスは 16 週齢から 12 週間の MCH 神経脱落によって体重低下をもたらした。MCH 神経脱落マウスは酸素消費量と二酸化炭素産出量が上昇していたが、摂食量と飲水量に変化はなく、エネルギー消費増加が痩せの要因であった。酸素消費量と自発行動量の同時測定から算出した行動量非依存的な酸素消費量も MCH 神経脱落によって上昇していた。そこで、熱産生とエネルギー消費に機能する褐色脂肪組織の活性化状態の指標となる UCP1 および COX4 タンパク発現量を検証したところ、MCH 神経脱落マウスではこれらの発現が上昇し褐色脂肪組織が活発化していた。褐色脂肪組織の組織切片においても細胞に含まれる脂肪滴が小さくなり、交感神経活動の指標となる TH 発現量が増加していた。白色脂肪組織では重量の低下が生じていたが、UCP1 や COX4 発現量の上昇は認められず、白色脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への変化は認められなかった。褐色脂肪組織に微量注入した仮性狂犬病ウイルスの逆行性感染を経日的にトレーシングしたところ、MCH 神経は延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロンを通じ褐色脂肪組織を支配していることが示唆された。MCH 神経の投射は延髄縫線核に認められ、MCH 神経脱落マウスの延髄縫線核は活性化状態にあったことから、生理的な MCH 神経活動は延髄縫線核に抑制性のシグナルを送っているものと考えられる。今後、延髄縫線核をターゲットとした MCH 機能抑制によって、より鋭敏に抗肥満を誘導できる可能性が期待できる。



5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Izawa Shuntaro, Yoneshiro Takeshi, Kondoh Kunio, Nakagiri Shohei, Okamatsu Ogura Yuko, Terao Akira, Minokoshi Yasuhiko, Yamanaka Akihiro, Kimura Kazuhiro	4. 巻 600
2. 論文標題 Melanin concentrating hormone producing neurons in the hypothalamus regulate brown adipose tissue and thus contribute to energy expenditure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 815 ~ 827
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/JP281241	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2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊澤俊太郎
2. 発表標題 視床下部MCH神経によるエネルギー代謝制御メカニズムの解明
3. 学会等名 日本神経内分泌学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊澤俊太郎
2. 発表標題 視床下部MCH神経による褐色脂肪とエネルギー消費の制御
3. 学会等名 日本自律神経学会（招待講演）
4. 発表年 2022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
---------	---------