

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：94313

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22611

研究課題名(和文) 食欲促進性の求心性迷走神経の確立：食欲不振克服からフレイル・がん・うつ病態改善へ

研究課題名(英文) Establishing appetitive vagal afferent nerve for ameliorating anorexia, frailty, cancer and depression

研究代表者

矢田 俊彦(Yada, Toshihiko)

株式会社関西メディカルネット(関西電力医学研究所)・統合生理学センター統合生理学研究部・部長

研究者番号：60166527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：食欲不振、フレイルを改善する物質と生体系の探索を目指した。漢方薬の人参養栄湯の投与は、抗がん剤投与マウスの食欲不振を改善し、正常マウスの活動期の摂食を増加させた。人参養栄湯の求心性迷走神経への作用は弱かったが、食欲中枢の視床下部弓状核のNeuropeptide Y (NPY) 神経及びグレリン応答性神経を強力に活性化し、その作用はN型Ca<sup>2+</sup>チャネルを介した。人参養栄湯は、高齢マウスの認知機能改善、不安軽減、寿命延伸をもたらし、フレイル改善作用を示した。玉ねぎ成分のイソアリインも、活動期の摂食を増加し、NPY神経及びグレリン応答性NPY神経を活性化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者、がん患者、抗がん剤の食欲不振、フレイルは現代社会の大きな問題であるが、有効な治療法がない。食欲不振、フレイルを改善する物質と生体系の探索を目指した。漢方薬の人参養栄湯は、抗がん剤投与マウスの食欲不振を改善し、高齢マウスの認知機能改善、不安軽減、寿命延伸をもたらし、フレイル改善作用を示した。人参養栄湯と玉ねぎ成分イソアリインは、正常マウスの活動期の摂食を増加させ、視床下部弓状核のNeuropeptide Y 神経及びグレリン応答性神経(食欲形成に中心的な役割を担う神経)を強力に活性化した。人参養栄湯の単独および食品併用による、食欲神経活性化と食欲不振・フレイル改善が期待される。

研究成果の概要(英文)：This study explored the substances and body's systems that ameliorate anorexia and frailty. Ninjin'yoeito, a Kampo medicine, ameliorated anorexia in the mice treated with anti-cancer medicine, and increased food intake during active phase in normal mice. Ninjin'yoeito potently activated the neuropeptide Y (NPY) neurons and ghrelin-responsive neurons in the hypothalamic arcuate nucleus (ARC) via N-type Ca<sup>2+</sup> channels, while its effect on the vagal afferent neurons was weak. Ninjin'yoeito elevated cognitive function, reduced anxiety, and enlarged life span in old mice, showing anti-frailty action. Isoalliin, a major component of onion, also increased food intake during active phase and activated the ARC NPY neurons and ghrelin-responsive neurons.

研究分野：生理学、内分泌代謝学

キーワード：食欲不振 フレイル 漢方薬 玉ねぎ 弓状核 抗がん剤 neuropeptide Y グレリン

## 1. 研究開始当初の背景

食欲不振を成因または病態とする疾患に、うつ・ストレス性疾患、がん悪液質・抗がん剤投与・胃全摘、高齢者を中心としたサルコペニア・フレイルがある。食欲不振が改善すればこれらの病態は改善し、QOLが向上するが、有効な治療法はない。食欲不振の主因は脳の失調にあるので、その改善のためには、有効な物質と、その脳へのアクセスが必要である。

第一に、脳へのアクセスに関しては、求心性迷走神経は、末梢因子を感受しその情報を脳に伝える働きを持っている。摂食抑制性の求心性迷走神経は確立しており、満腹感形成に関与すると考えられている。一方、食欲促進性の求心性迷走神経の存在は未知である。申請者は、食欲促進因子のグレリンと低血糖により活性化されるニューロンを観察し、新規の求心性迷走神経<食欲促進>サブクラスを想定した。

第二に、食欲不振改善物質に関しては、長年の創薬の努力にも関わらず有効な治療薬は無い状態であった。そこで、視点を変え、有効な食材、漢方などの探索が必要と考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究は、食欲不振の改善によりフレイルを改善する物質と生体系の探索を目的とする。具体的に、食欲促進性の求心性迷走神経サブクラスを検証し、食欲不振を改善する漢方薬、食材を探索し、その作用機序として、求心性迷走神経ルートおよび直接の脳作用を検討する。

## 3. 研究の方法

(1)抗がん剤投与により摂食低下マウスを作成する。また、2年間程度飼育し、摂食が低下した高齢マウスを得る。これらのマウスに、候補物質を投与し食欲不振の改善を検討する。候補物質として、漢方薬の人参養栄湯、ショウガの主成分ジンゲロール、玉ねぎの主成分イソアリインを検討する。

(2)求心性迷走神経<食欲促進サブクラス>ニューロンの検証と活性化分子の探索：求心性迷走神経ニューロンを単離し、細胞内Ca<sup>2+</sup>測定を行う。食欲促進因子のグレリンと低血糖により活性化されるニューロンが、食欲促進作用を持つ漢方薬や食材にも応答するかを調べる。その結果から、求心性迷走神経<食欲促進サブクラス>ニューロンを検証する。

(3)視床下部食欲促進ニューロンに対する漢方薬や食材の作用：視床下部食欲中枢の弓状核からニューロンを単離し、細胞内Ca<sup>2+</sup>測定を行い、漢方薬や食材の作用を検討する。食欲促進に中心的役割を担うNeuropeptide(NPY)ニューロンおよびグレリン応答性ニューロンへの作用を検討する。

## 4. 研究成果

漢方薬の人参養栄湯の投与は、抗ガン剤投与マウスの食欲不振を改善し、正常マウスの活動期の摂食を増加させた。人参養栄湯により活性化される求心性迷走神経ニューロンは、予想外に少なかった。一方、食欲中枢の視床下部弓状核のNPY神経及びグレリン応答性神経を強力に活性化し、その作用はN型Ca<sup>2+</sup>チャンネルを介した。人参養栄湯は、高齢マウスの認知機能改善、不安軽減、寿命延伸をもたらした。玉ねぎ成分のイソアリインも、活動期の摂食を増加し、NPY神経及びグレリン応答性NPY神経を活性化させた。ショウガ成分ジンゲロールも同様の効果を示したが、イソアリインに比べ効果の程

度は小さかった。

人参養栄湯による、食欲神経活性化と食欲不振・フレイル改善の応用が期待される。さらに、玉ねぎを用いた食事の促進、イソアリイン摂取との併用により、一層効果的な食欲神経活性化と食欲不振・フレイルの予防・改善が期待される。

これらの成果は以下の論文で発表した。

1. Goswami C, Dezaki K, Wang L, Inui A, Seino Y, Yada T. Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced Anorexia. *Neuropeptides*. 2019 Jun 75:58-64. doi: 10.1016/j.npep.2019.03.001. Epub 2019 Mar 6.
2. Goswami C, Dezaki K, Wang L, Inui A, Seino Y, Yada T. Ninjin' yoeito targets distinct Ca<sup>2+</sup> channels to activate ghrelin-responsive vs. unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus. *Frontiers in Nutrition, section Clinical Nutrition*. 2020 Jul 17;7:104. doi: 10.3389/fnut.2020.00104. eCollection 2020.
3. Wang L, Han W, Iwasaki Y, Yermek R, Sharp GW, Seino Y, Yada T. Onion component, isoalliin, stimulates feeding and activates the arcuate nucleus neuropeptide Y, ghrelin- and Ninjin' yoeito-responsive neurons. *Neuropeptides*. 2021 October 89: 102180. doi: 10.1016/j.npep.2021.102180. Epub 2021 Jul 10.

## 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 4件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Goswami C, Dezaki K, Wang L, Inui A, Seino Y, Yada T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Ninjin'yoeito Targets Distinct Ca <sup>2+</sup> Channels to Activate Ghrelin-Responsive vs. Unresponsive NPY Neurons in the Arcuate Nucleus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2020.00104	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 該当する
1. 著者名 Teratani T, Mikami Y, Nakamoto N, Suzuki T, Harada Y, Okabayashi K, Hagihara Y, Taniki N, Kohno K, Sibata S, Miyamoto K, Ishigame H, Chu Po-Sung, Sujino T, Suda W, Hattori M, Matsui M, Okada T, Okano H, Inoue M, Yada T, Kitagawa Y, Yoshimura A, Tanida M, Tsuda M, Iwasaki Y, Kanai T.	4. 巻 585
2. 論文標題 The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 591~596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-2425-3	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 Yamamuro D, Takahashi M, Nagashima S, Wakabayashi T, Yamazaki H, Takei A, Takei S, Sakai K, Ebihara K, Osuga J, Iwasaki Y, Yada T, Ishibashi S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Peripheral circadian rhythms in the liver and white adipose tissue of mice are attenuated by constant light and restored by time-restricted feeding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0234439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234439	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 Ogata K, Ataka K, Suzuki H, Yagi T, Okawa A, Fukumoto T, Zhang B, Nakata M, Yada T, Asakawa A.	4. 巻 2020
2. 論文標題 Lavender Oil Reduces Depressive Mood in Healthy Individuals and Enhances the Activity of Single Oxytocin Neurons of the Hypothalamus Isolated from Mice: A Preliminary Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/5418586	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 Goswami C, Dezaki K, Wang L, Inui A, Seino Y, Yada T.	4. 巻 75
2. 論文標題 Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropeptides.	6. 最初と最後の頁 58-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2019.03.001.	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 該当する

1. 著者名 Yang Y, Zhang B, Nakata M, Nakae J, Mori M, Yada T.	4. 巻 69(5)
2. 論文標題 Islet $\alpha$ -cell-produced NUCB2/nesfatin-1 maintains insulin secretion and glycemia along with suppressing UCP-2 in $\beta$ -cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 733-739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00689-2.	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 Katsurada K, Nakata M, Saito T, Zhang B, Maejima Y, Nandi SS, Sharma NM, . Patel KP, Kario K, Yada T.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Central Glucagon-like Peptide-1 Receptor Signaling via Brainstem Catecholamine Neurons Counteracts Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Report.	6. 最初と最後の頁 12986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49364-x.	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 該当する

1. 著者名 Iwasaki Y, Kumari P, Wang L, Hidema S, Nishimori K, Yada T.	4. 巻 519(3)
2. 論文標題 Relay of peripheral oxytocin to central oxytocin neurons via vagal afferents for regulating feeding.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 553-558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.039.	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 Ranjan A, Choubey M, Yada T, Krishna A.	4. 巻 43(4)
2. 論文標題 Nesfatin-1 ameliorates type-2 diabetes-associated reproductive dysfunction in male mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Endocrinol Invest.	6. 最初と最後の頁 515-528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40618-019-01136-0.	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 該当する

[学会発表] 計6件(うち招待講演 4件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 王磊, 須山成朝, 矢田俊彦
2. 発表標題 NPYによる室傍核オキトシン神経シナプス制御の機序と絶食後過食の仲介
3. 学会等名 第41回日本肥満学会/第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusaku Iwasaki and Toshihiko Yada
2. 発表標題 Intestinal GLP-1 release by oral administration of rare sugar D-allulose ameliorates arrhythmic-overeating and obesity via vagal afferents.
3. 学会等名 NIPS International Workshop "Sensing food/nutrient/environment toward integrative metabolic regulation (招待講演) (国際学会)"
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshihiko Yada
2. 発表標題 D-Allulose, a novel GLP-1 releaser, effectively and safely corrects hyperglycemia.
3. 学会等名 Rare Sugar Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢田俊彦
2. 発表標題 希少糖D-アルロースによるGLP-1シグナリングと肥満・糖尿病の改善
3. 学会等名 かがわ糖質バイオフォーラム第11回シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢田俊彦
2. 発表標題 希少糖アルロースによる内因性GLP-1放出と肥満・糖尿病改善の特徴
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢田俊彦
2. 発表標題 GLP-1 放出因子 D-アルロースとGLP-1受容体作動薬の血糖降下作用の相違
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 矢田俊彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1202
3. 書名 標準生理学	

1. 著者名 矢田俊彦、岩崎有作	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社先端医学社	5. 総ページ数 100
3. 書名 Diabetes Strategy	

1. 著者名 矢田俊彦、岩崎有作	4. 発行年 2019年
2. 出版社 公益社団法人 日本生化学会	5. 総ページ数 140
3. 書名 生化学	

1. 著者名 岩崎有作、矢田俊彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 130
3. 書名 内分泌・糖尿病・代謝内科	

1. 著者名 矢田俊彦、岩崎有作	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 62
3. 書名 メディカル・サイエンス・ダイジェスト	

〔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	岩崎 有作  (Iwasaki Yusaku)  (60528420)	京都府立大学・生命環境科学研究科・教授    (24302)	

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