

7. 求心性神経路によるエネルギー代謝調節

山田 哲也^{*1,3} 片桐 秀樹^{*2,3}

はじめに

現在、生活習慣病(糖尿病, 高血圧症, 高脂血症など)の基礎疾患である肥満症患者の爆発的増加が社会的に重要な問題となっている。肥満症は摂取エネルギーと消費エネルギーの差の増加によって発症するわけであるが, 日々の食事量や身体活動量の変動がそのまま直接に体重の変化に反映されることはない。なぜなら, そこにはエネルギー代謝の恒常性維持機構が存在するからである。体重の恒常性を維持するためには, A. エネルギー摂取臓器(消化管など), B. エネルギー貯蔵臓器(白色脂肪組織, 肝臓など), C. エネルギー消費臓器(骨格筋, 褐色脂肪組織など)が密接に連携を取り合い, 情報を共有しなくてはならない。その際, 脳(特に視床下部)はそのエネルギー情報のオーガナイザーとして重要な役割を担っている。Fig.1にこれまでに明らかとなった脳を中心とするエネルギー代謝調節機構の概略を示す。肥満症やそれに合併する糖尿病は精巧に調整されているこれらの臓器間相互作用が破綻した状態とも言えるわけだが, 近年の精力的な研究によりエネルギー情報の脳への入力経路の解明が進展した。栄養素(ブドウ糖, 脂肪酸, アミノ酸)やアディポサイトカインなどは血流を介して脳に個体のエネルギー情報を伝達している。一方, 求心性神経路も肝臓や腸管などエネルギー代謝で重要な役割を果たしている臓器からの情報を中心として, エネルギー情報の脳への入力経路として重要である。本稿では自律神経求心性路によるエネルギー代謝調節機構解明の最近の進歩について, 自験例の結果も取り入れながら概説したい。

神経支配の解剖

1. 脂肪組織以外の内臓の神経支配

腹腔内臓器には内臓神経(交感神経を含む)と迷走神

経(副交感神経を含む)が分布している。最近の研究では意外にも遠心性(交感神経や副交感神経)より求心性線維の割合が多く, 腹部での迷走神経構成線維の約75~90%, 内臓神経の約50%が求心性線維であることが判明している。一般的には迷走神経求心性路が臓器の代謝状態などより生理的な情報を伝達し, 内臓神経求心性路は侵害刺激(noxious stimulation)を伝達しているといわれている¹⁾。一方, 骨盤内臓器(泌尿・生殖器など)は骨盤神経叢(交感神経線維と副交感神経線維を含む)からの支配を受けている。

2. 脂肪組織の神経支配

白色脂肪組織に分布する末梢神経も他臓器と同様に遠心性と求心性に分類される。遠心性の内, 交感神経系についてはlipolysisや β 酸化における役割をはじめとして, これまで精力的に研究されてきている。一方で副交感神経の支配が明らかになったのは最近であり, 機能面での研究は緒に就いたばかりである。求心性路については, Nijimaが副睾丸周囲脂肪組織からの求心性の神経シグナルが発せられていることを報告している²⁾。また, 最近になり副睾丸周囲脂肪組織からの求心性路が存在することが解剖学的に証明された。

自律神経求心性路により伝達される情報

1. 胃腸管からの情報伝達

腹腔内臓器の神経伝導路の内, 迷走神経求心性路を介するエネルギー代謝調節は胃腸管からのシグナルを代表として多くの研究がなされている。迷走神経求心性路の一次ニューロンはその核を頸静脈孔下方にある迷走神経下神経節(節状神経節)に持ち, 延髄の孤束核で2次ニューロンに乗り換える。孤束核の2次ニューロンは視床下部(弓状核, 室傍核, 外側核など)などにその神経線維を投射し, 種々の反応を引き起こす。例えば, 腸管の生理的な伸展刺激や腸管から分泌される

*1 東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野(〒980-8575 仙台市青葉区青陵町2-1)

*2 東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター再生治療開発分野

*3 東北大学病院糖尿病代謝科

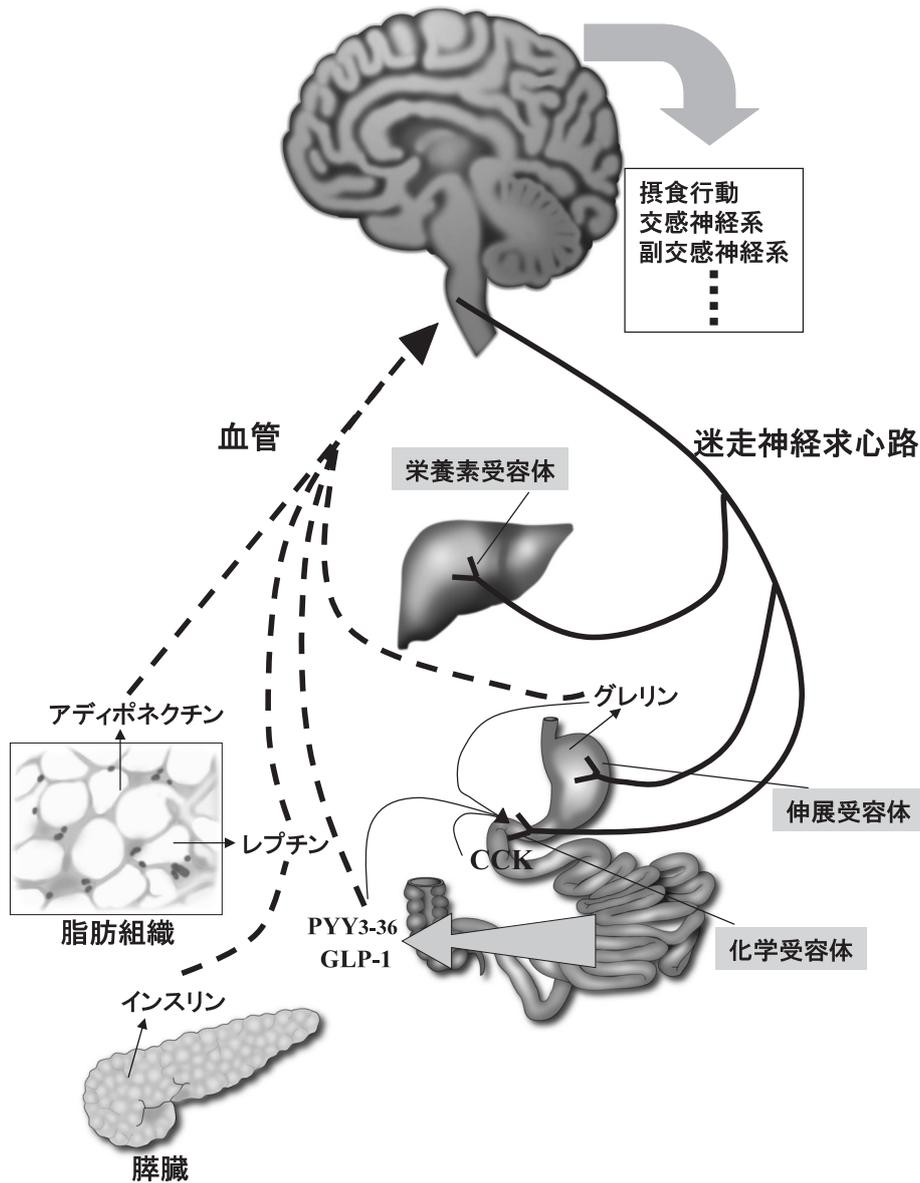


Fig.1 脳へのエネルギー代謝情報の入力経路(文献1より引用改変)

CCK(コレシストキニン), PYY₃₋₃₆, GLP-1 (glucagon-like peptide-1)などは迷走神経の求心路を経てそのシグナルを中枢神経系に伝達し、その結果摂食抑制が起こる。一方、主に胃より分泌されるグレリンも同様に迷走神経の求心路を介して、こちらは摂食亢進を引き起こす。

2. 脂肪組織からの情報伝達

近年の精力的な研究により、肥満・糖尿病に代表される生活習慣病の病態生理は、脂肪組織の役割を論じることなしには不可能となった。脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインや脂肪組織の個体における局在部位が、その病態の形成にユニークな役割を担っていることが明らかになったからである。特に初期に発見されたアディポサイトカインの一つであるレプチ

ンは、脂肪組織の増加によって血中濃度が上昇することが知られており、中枢神経系(主に視床下部)に作用し、摂食抑制・交感神経系活性化などをもたらす作用がある。すなわち、生理的にはエネルギー代謝調節の維持機構に重要な役割を果たしているわけだが、肥満症患者の多くにはレプチンの作用不全(レプチン抵抗性)が存在し、肥満症の悪循環サイクルを形成している。

一方で、先に述べたように脂肪組織にも末梢神経の分布があるわけであるが、脂肪組織からの情報伝達経路としての末梢神経の役割(=求心路としての役割)はほとんど検討されてこなかった。近年われわれは、脱共役蛋白(UCP)-1に着目し、個体におけるエネルギー消費亢進を治療のターゲットとして研究を進めてき

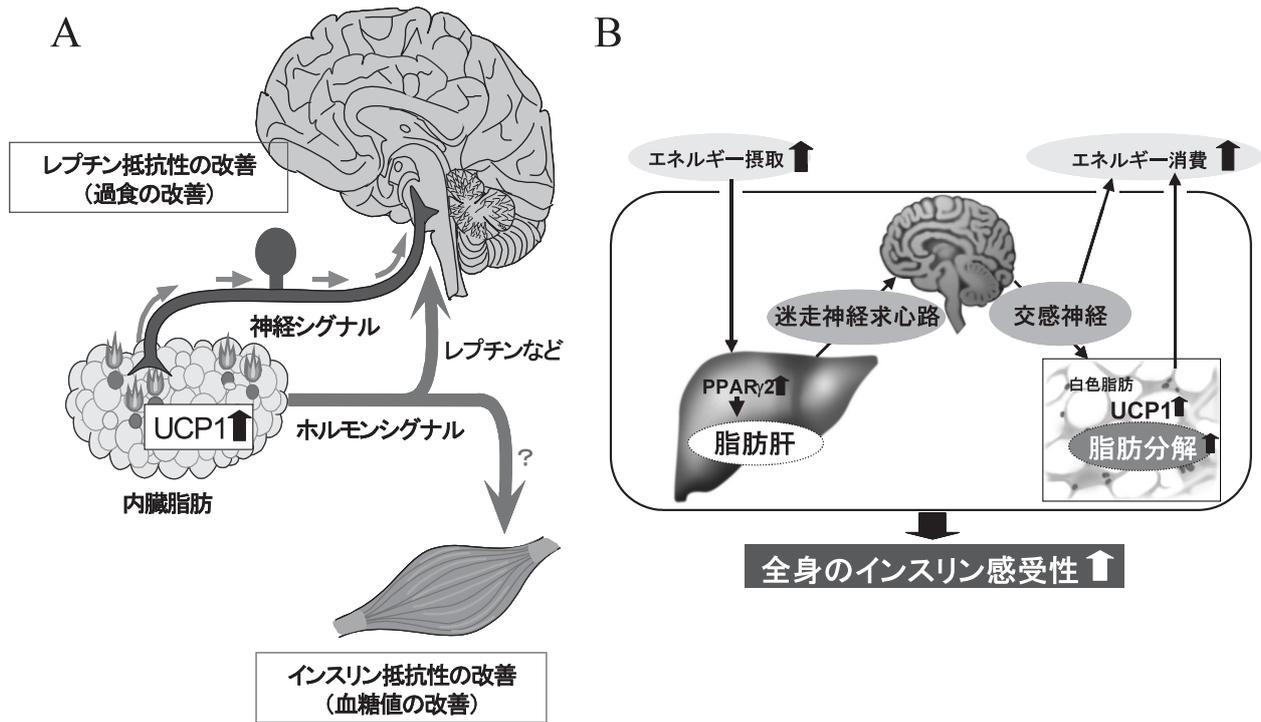


Fig. 2 求心性神経路によるエネルギー代謝調節のメカニズム(仮説)
 A. 脂肪組織からの情報伝達, B. 肝臓からの情報伝達

た³⁾. UCPはミトコンドリアで電子伝達系とATP合成とを脱共役し、熱としてエネルギーを放散、つまり、ATPの産生を抑え基礎代謝を亢進させる作用を持つ。われわれはUCP1を肥満・糖尿病モデルマウスの腹腔内脂肪組織(副睪丸周囲脂肪組織)に後天的に遺伝子導入することによりレプチン抵抗性改善による摂食抑制が生じること、さらに、その効果は脂肪組織からの求心性の神経シグナルが担っているものであることを示した⁴⁾(Fig. 2A)。脂肪組織はアディポサイトカインなどの液性因子のシグナルのみならず、神経シグナルの発信源として全身の代謝調節に重要な役割を果たしている可能性があると思われる。

3. 肝臓からの情報伝達—貯蔵エネルギーセンサーとしての肝臓—

消化管で吸収されたグルコースは門脈を流れ、まず肝臓に到達する。その解剖学的位置からしても、肝臓が血清グルコースセンサーの働きを有することは合目的である。実際、肝臓・門脈系は、迷走神経肝臓枝(求心路)を介し、得られたグルコース濃度に関する情報を脳に伝えていることが明らかとなっている。

一方、脂質代謝においても肝臓は重要な役割を担っている。肥満症では高頻度に脂肪肝を合併し、脂質代謝異常(高脂血症)の要因となっている。摂取されたエネルギーの余剰分は、来るべき飢餓に備えて中性脂肪の形で、主に脂肪細胞や肝細胞に蓄えられる。脂肪細胞における脂肪蓄積過剰は、レプチン分泌という液性

因子シグナルの亢進により脳に伝えられ、摂食抑制やエネルギー消費亢進を惹起することが知られている。われわれは、肝臓もまたエネルギーセンサーとして働き、過栄養時に自律神経ネットワークを介して、基礎代謝亢進や脂肪組織における脂肪分解を引き起こすことを、以下の検討により見出した⁵⁾。

PPAR γ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor γ 2)は、脂肪肝の際に肝臓での発現亢進が認められ肝脂肪蓄積に大きな役割を果たしていることが知られている。アデノウイルスベクターを用いてPPAR γ 2を肝に発現させたところ、肝では脂肪蓄積を促進する一方で、脂肪組織では脂肪分解を増加させ、基礎代謝を亢進し、肥満や糖尿病を著明に改善させた。神経切断や阻害剤投与実験などから、これら肝臓以外の臓器への遠隔効果は、迷走神経求心路および交感神経遠心路を介していることが明らかとなった⁵⁾。つまり、肝でのエネルギー蓄積過剰の信号が迷走神経求心路を介して脳に伝達され、交感神経を活性化しエネルギー消費を増加させるというフィードバックにより、肥満やインスリン抵抗性を予防するという新たなエネルギー代謝の恒常性維持機構が存在することが考えられる(Fig. 2B)。

むすび

全身の各臓器・組織の代謝はそれぞれ個別・無関係に行われているのではなく、個体としての代謝を効率

よく一方向に導くべく、協調し密接に関連して進められている。本稿では、この臓器間代謝連関に自律神経ネットワークが関与していることを紹介した。この機構が乱れると、肥満やそれに基づく糖尿病・メタボリックシンドロームといった代謝疾患が惹起される可能性がある。さらに、このような臓器間の代謝連関は、過食の抑制や基礎代謝の亢進といった全く新しい視点からの治療法開発のターゲットとなりうるものと考えられ、これらの機構のさらなる解明が期待される。

文 献

- 1) Badman MK, Flier JS (2005) The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science* 307: 1909-1914
- 2) Nijima A (1998) Afferent signals from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis, and their reflex effect in the rat. *J Auton Nerv Syst* 73: 19-25
- 3) Ishigaki Y, Katagiri H, Yamada T, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Shimosegawa T, Sakoda H, Asano T, Oka Y (2005) Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes* 54: 322-332
- 4) Yamada T, Katagiri H, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Nijima A, Mano H, Aburatani H, Asano T, Oka Y (2006) Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: neuronal involvement in food-intake regulation. *Cell Metab* 3: 223-229
- 5) Uno K, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Iwasaki H, Ishihara H, Sasano H, Inukai K, Mizuguchi H, Asano T, Shiota M, Nakazato M, Oka Y (2006) Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312: 1656-1659