



視床下部血糖値センサーにおける プロスタグランジンの役割

熊本大学生命科学研究部 中枢性代謝制御学講座

戸田 知得

(第24回 日本生理学会奨励賞)



この度は、第24回日本生理学会奨励賞という栄誉ある賞をいただきまして、ありがとうございます。この受賞は、私の研究に参加してくれた学生さんの努力が認められたことを示すものであり、大変嬉しく思っております。選考委員の先生方、学会関係者の方々に御礼を申し上げます。

私は、大学院時代から脳による全身エネルギーの恒常性維持機構に興味を持って研究を行っています。脳へは末梢ホルモン、血中栄養素、上行性神経シグナルなどが入力し、食欲や末梢組織の代謝を調節することで全身エネルギー代謝の恒常性を維持します。視床下部には血糖値の変化を感知するグルコースセンシング神経が存在し、血糖値の恒常性維持に重要な役割を果たしています。肥満や糖尿病モデルマウスではグルコースセンシング神経の機能が低下して血糖値が増加することが分かっていました。しかし、どのようなメカニズムであるかは十分に解明されていません。

私は脳内の脂質分布に着目し、イメージング質量分析器によって血糖値の増加や肥満が脳内の脂質をどのように変化するかを解析しました (Lee ML, Toda C*, *Nature Communications*, 2021)。マウスにグルコースを投与して血糖値を上げると、視床下部のアラキドン酸を含む細胞膜リン脂質が選択的に低下し、プロスタグランジン類の生成が増加しました。この生成経路に重要な酵素を阻害剤や遺伝子組み換えによって働かなくすると、グルコースを投与したときの血糖値の増加が持続し、血糖値が低下しにくくなりました。従って、視床

下部のプロスタグランジン生成は血糖値が増加した時の代謝調節に重要であることが分かりました。脂肪含量の高い餌 (高脂肪食) をマウスに与えて肥満させたときにも、視床下部のプロスタグランジン生成が増加し、このときは脳の炎症を増加するとともに血糖値センサーの機能を低下することも明らかにしました。

また、視床下部腹内側核のグルコースセンシング神経が血糖値の変化を感知する際、ミトコンドリア脱共役タンパク質2 (UCP2) の作用によってミトコンドリアの形態が小さくなることで神経活動を増加させ、骨格筋および肝臓のインスリン感受性を亢進させることを発見しました (Toda C, *Cell*, 2016)。さらに、グルコースセンシング神経とは違う細胞群で、食後に満腹感および満足感などを誘導する新規神経細胞も同定しています (Imoto D, Toda C*, *Molecular Metabolism*, 2021)。

このように食欲や末梢組織の糖代謝を含めた全身のエネルギー代謝を調節する神経メカニズムを研究してきました。空腹になるとイライラし、満腹になると心地よくなるなど、食事と感情は強い関係があります。また、糖尿病とうつ病などの精神疾患はお互いに発症リスクを増加するため、代謝と感情を制御する脳部位はお互いに無視できないほど強い関係が存在すると予想されます。しかし、代謝と感情を結び付ける神経メカニズムは十分に解明されていません。私たちは Imoto D et al. の論文で満腹感とポジティブな感情を制御する神経細胞を同定しました。今後は視床下部と高

次中枢を含めた脳全体のつながりに関する研究に力を入れて、今まで誰も発見できなかった代謝および情動を制御する脳内メカニズムを解明し、生理学の発展に貢献します。

私は大学院博士課程とポスドク3年間を箕越靖彦先生のご指導の下、生理学研究所で過ごしました。その時の諸先輩方が今の日本の生理学を含めた基礎研究の最前線で戦っているのを見て刺激を受けています。生理研の後は、Yale大学への留学や北海道大学獣医学部での助教生活を経て、昨年12月から熊本大学で独立准教授として自分の研究室を持つことができました。特に北海道大学獣医学部生化学教室では、助教にも関わらず研究室内で独立したグループを作らせていただき今回の受賞につながる研究を行うことができました。木村和弘先生、岡松優子先生、そして研究に参加してくれた学生のみなさん、本当にありがとうございました。

今後も私は、生理学の発展に貢献できるよう研究に取り組む決意です。受賞を励みに、より高い

水準の研究成果を生み出し、学术界や社会への貢献を果たしてまいります。最後に、私の研究を支えてくださった全ての方々に、心から感謝の意を表します。今後もより一層の研究成果をお届けできるよう、引き続き努力してまいります。改めて、日本生理学会の奨励賞を受賞したことを心から嬉しく思い、皆様にお礼申し上げます。今後ご指導ご鞭撻のほどよろしく願いいたします。

略歴

- 2006年 北海道大学獣医学部 卒業
- 2009年 総合研究大学院大学 生命科学研究科
生理科学専攻博士後期課程 修了
- 2009年 生理学研究所 生殖内分泌系発達機構
研究部門 博士研究員
- 2012年 Yale大学医学部 研究員
- 2016年 北海道大学 大学院獣医学研究院 生
化学教室 助教
- 2022年 熊本大学 生命科学研究部 中枢性代
謝制御学講座 准教授