

脳のインスリン感受性調節機構における リピッドホスファターゼおよびオレキシンの役割

富山大学 大学院医学薬学研究部 臨床薬理学

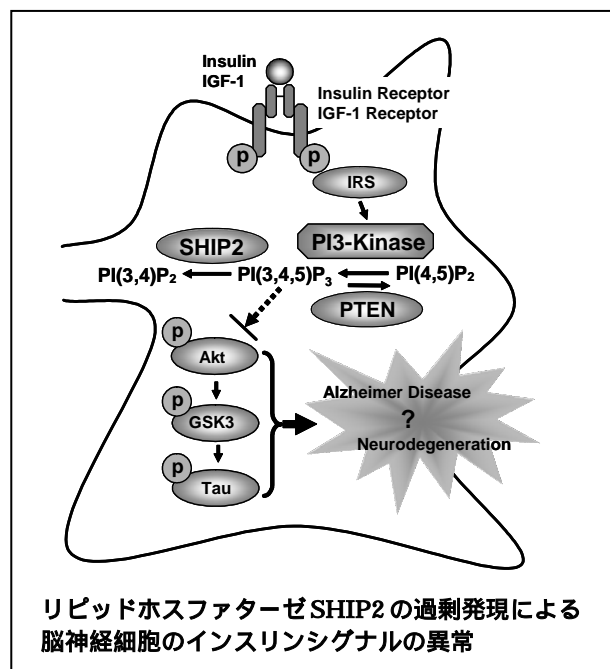
恒枝 宏史

1. はじめに

血糖調節ホルモンであるインスリンは脳において、記憶・学習、摂食・エネルギー代謝調節、あるいはニューロン新生に関与することが示唆されている。また、アルツハイマー病や肥満・糖尿病に伴う神経変性疾患は脳神経系のインスリン抵抗性に起因すると考えられている。しかし、脳におけるインスリン作用の負の制御機構は不明である。そこで本研究では、1)末梢組織のインスリン抵抗性に深く関わるリピッドホスファターゼ SHIP2 の遺伝子改変マウスを用いて、脳のインスリンシグナルにおける SHIP2 の役割を検討した。さらに2)記憶・学習や摂食行動の制御に不可欠な脳由来神経栄養因子 BDNF とインスリンの関連を検討した。また、3)視床下部ペプチドのオレキシンが脳のインスリンシグナルの制御に関与しているかどうかを、オレキシン欠損マウスを用いて検討した。

2. SHIP2 過剰発現が脳のインスリンおよび BDNF シグナルに及ぼす影響

リピッドホスファターゼ SHIP2 の脳での役割を明らかにするため、まず免疫組織化学的手法およびウェスタンブロット法により、SHIP2 の脳内分布を検討した。その結果、SHIP2 はマウスの脳内(大脳皮質、小脳、海馬、視床下部および線条体)に広範囲に分布し、特に小脳で強く発現していることが示された。当研究室で作製した SHIP2 過剰発現マウスの脳では、対照マウスと比べ、SHIP2 発現の著明な増加が認められた。次に、マウス小脳顆粒細胞を初代培養し、インスリン様成長因子(IGF-1)および脳由来神経栄養因子(BDNF)で刺激して、細胞内シグナルを解析した。その結果、SHIP2 過剰発現マウス由来の小脳顆粒細胞では、対照に比し、IGF-1 および BDNF による Akt と GSK3 のリン酸化が減少し、神経細胞死に関わる tau のリン酸化が相対的に増加することが示された。さらに、低濃度 KCl に暴露することにより誘発される神経細胞死に対し、IGF-1 は防御効果を示したが、SHIP2 を過剰発現した小脳顆粒細胞では、その効果は有意に減弱した。このように、SHIP2 は脳のインスリン/IGF-1 および BDNF シグナルを負に制御することが示された。従って、SHIP2 の過剰発現や異常活性は神経細胞死を誘発し、アルツハイマー病などの神経変性疾患発症の一因になると考えられる。

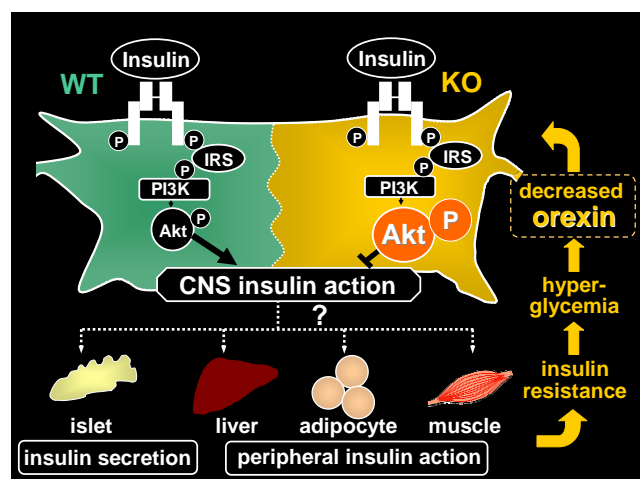


3. インスリンによる BDNF 遺伝子発現の調節機構

インスリンと BDNF はいずれも記憶・学習や摂食・エネルギー代謝調節に関与するが、脳内でのように連携しているかは不明である。そこで、培養ラット大脳皮質神経細胞において、インスリンが BDNF mRNA 発現に与える影響を検討した。その結果、BDNF mRNA の基礎値はインスリンの濃度依存的に増加した。さらに電気刺激装置を用いて、記憶形成過程と類似の律動的なバースト刺激を行うと、BDNF mRNA の発現が誘導され、その発現はインスリンの濃度依存的に増大した。以上の結果から、脳内のインスリン作用不全は BDNF 遺伝子発現の低下を引き起こし、認知障害やエネルギー代謝異常の一因となる可能性が示唆された。

4. 脳のインスリンシグナルにおける視床下部ペプチド・オレキシンの役割

オレキシンは摂食、覚醒/睡眠だけでなくエネルギー代謝調節にも関与する視床下部ペプチドである。そこで、オレキシン欠損マウス(筑波大学・桜井博士より供与)を用いて、オレキシンが個体の耐糖能とインスリン感受性に及ぼす影響を検討した。その結果、糖負荷試験とインスリン負荷試験のいずれにおいても、加齢に伴う変化が認められ、特に9ヶ月齢のオレキシン欠損マウスは顕著な耐糖能の異常とインスリン感受性の低下を示した。さらにオレキシンの欠損がインスリンシグナルに及ぼす影響を検討したところ、オレキシン欠損マウス(2-9ヶ月齢)の視床下部では、Akt のリン酸化の基礎値が上昇し、インスリンによるリン酸化の増大は消失した。一方、末梢のインスリン標的組織(肝臓および骨格筋)でのインスリンによるAkt のリン酸化は、2-3ヶ月齢のオレキシン欠損マウスでは正常であったが、9ヶ月齢では著明に低下した。これらのことから、オレキシンの欠損により、まず、脳でのインスリンシグナルが低下し、その後、マウス個体での耐糖能異常とインスリン抵抗性が引き起こされることを明らかにした。



オレキシンの欠損による視床下部のインスリンシグナルの異常

5. まとめ

以上の結果から、脳のインスリンシグナルを負に制御する機構に、SHIP2 の過剰発現とオレキシンの欠乏が関与することを明らかにした。また、インスリンは BDNF の発現を誘導することから、インスリン抵抗性病態において、BDNF の作用不全が生じる可能性が示唆された。このように、オレキシン、インスリンおよび BDNF は脳内でホルモンネットワークを形成しており、これらの因子の連係が記憶・学習や糖代謝調節などの脳機能において重要な役割を果たしていると考えられる。

【略歴】

氏名： 恒枝 宏史 (つねき ひろし)

生年月日： 昭和 40 年 5 月 25 日

現職： 富山大学・大学院医学薬学研究部・臨床薬理学 助教授

経歴：

1989 年 3 月 富山医科薬科大学・薬学部・薬科学科 卒業

1991 年 3 月 富山医科薬科大学・大学院薬学研究科・博士前期課程 修了

1994 年 3 月 富山医科薬科大学・大学院薬学研究科・博士後期課程 修了
博士(薬学)取得

1994 年 4 月 日本学術振興会・特別研究員

1997 年 4 月 パスツール研究所・博士研究員

1999 年 10 月 ベイラー医科大学・博士研究員

2000 年 10 月 富山医科薬科大学・大学院薬学研究科・臨床薬理学 助手

2005 年 7 月 富山医科薬科大学・大学院薬学研究科・臨床薬理学 助教授

2005 年 10 月 富山大学・大学院薬学研究科・臨床薬理学 助教授 (大学統合による)

2006 年 4 月 富山大学・大学院医学薬学研究部・臨床薬理学 助教授 (改組による)

所属学会： 日本薬学会、日本薬理学会、日本糖尿病学会、日本神経科学会

研究テーマ： 脳でのインスリン作用とエネルギー代謝調節機構の解明
中枢神経疾患におけるニコチン受容体の役割の解明