

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		中枢ニューロンによる末梢ホルモンの超高感度感知機構			
研究テーマ (欧文) AZ		Mechanism for supersensitive reception of peripheral hormones by central neurons			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)	名)	研究期間 B	2010年11月11日～ 2012年 3月31日
	漢字 CB	矢田	俊彦	報告年度 YR	2010年
	ローマ字 CZ	Yada	Toshihiko	研究機関名	自治医科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 教授			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。) 末梢ホルモンの循環血中濃度は 10^{-9}M オーダーであるが、血液脳関門を通過後の脳内濃度は 10^{-13}M レベルであり、受容体のホルモン応答の K_m 値から考えてもこの超微量のホルモンが脳に作用して重要な機能を発揮していることは謎である。本研究では、末梢および中枢作用が明解な glucagon-like peptide-1 (GLP-1) とインスリンを対象とし、それらの末梢/中枢作用の濃度依存性の相違を調べ、細胞内シグナル伝達機構を検討した。 1. GLP-1 は末梢膵β細胞への作用によるインスリン分泌促進と中枢ニューロンへの作用による摂食抑制作用、末梢の迷走神経求心路への作用による両方の効果が知られている。いずれの組織も GLP-1 受容体を発現している。 2. これら3標的への作用とその濃度依存性を単離細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) 測定により調べた。GLP-1 は 10^{-10}M 以上の濃度で末梢の膵β細胞と迷走神経ニューロンの $[Ca^{2+}]$ を増加し、一方 10^{-14}M の低濃度で摂食中枢の視床下部室傍核ニューロンの $[Ca^{2+}]$ を増加し、GLP-1 感受性が中枢で 10^4 倍高いことが判明した。 3. 膵β細胞での GLP-1 作用は cAMP-PKA・EPAC 系- $[Ca^{2+}]_i$ 増加-インスリン分泌のシグナル伝達経路を用いることが判明した。今後、室傍核ニューロン特異的なシグナル伝達経路が存在するか、また、低濃度 GLP-1 刺激を増幅する特異的な分子が存在するかを検討する予定である。 4. インスリンは 10^{-10}M 以上の濃度で末梢組織に作用し糖脂質代謝を調節すること、また、主として摂食中枢の視床下部弓状核、室傍核への作用を介して摂食を抑制することが解かっている。 5. インスリンは 10^{-14}–10^{-13}M の低濃度で弓状核の摂食亢進系 NPY ニューロンに直接作用して $[Ca^{2+}]_i$ を抑制し、室傍核の摂食抑制系 Nesfatin-1 ニューロンの $[Ca^{2+}]_i$ を増加した。 6. 今後、中枢に低濃度インスリン刺激を増幅する特異的な分子が存在するかを検討する予定である。					
キーワード FA	GLP-1	インスリン	摂食中枢	シグナル伝達	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）										
雑誌	論文標題 _{GB}	Glucose and insulin induce Ca ²⁺ signaling in nesfatin-1 neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus.								
	著者名 _{GA}	Gantulga D, <u>Yada T.</u> et al.	雑誌名 _{GC}	Biochem Biophys Res Commun						
	ページ _{GF}	811～815	発行年 _{GE}	2	0	1	2	巻号 _{GD}	420(4)	
雑誌	論文標題 _{GB}	Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass.								
	著者名 _{GA}	Maejima Y, <u>Yada T.</u> et al.	雑誌名 _{GC}	Aging (Albany NY)						
	ページ _{GF}	1169～1177	発行年 _{GE}	2	0	1	1	巻号 _{GD}	3(12)	
雑誌	論文標題 _{GB}	Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus.								
	著者名 _{GA}	Maejima Y, <u>Yada T.</u> et al.	雑誌名 _{GC}	Aging (Albany NY)						
	ページ _{GF}	1092～1097	発行年 _{GE}	2	0	1	1	巻号 _{GD}	3(11)	
雑誌	論文標題 _{GB}	AMP-activated protein kinase activates neuropeptide Y neurons in the hypothalamic arcuate nucleus to increase food intake in rats.								
	著者名 _{GA}	Kohn D, <u>Yada T.</u> et al.	雑誌名 _{GC}	Neuroscience Letters						
	ページ _{GF}	194～198	発行年 _{GE}	2	0	1	1	巻号 _{GD}	499(3)	
図書	著者名 _{HA}									
	書名 _{HC}									
	出版者 _{HB}		発行年 _{HD}					総ページ _{HE}		

欧文概要 EZ

Peripheral hormones, such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and insulin, enter the brain via the blood brain barrier and exert the central actions. Via peripheral action GLP-1 enhances insulin release and insulin regulates glucose/lipid metabolism, while via central action GLP-1 and insulin both produce satiety. Their physiologic concentrations in the peripheral circulation are in the nanomolar (10^{-10} - 10^{-9} M) range while those in the brain in the picomolar level (10^{-13} - 10^{-12} M) range. How these hormones at the extremely low concentration can exert their effects in the brain?

In this study, I investigated the concentration-dependencies of the effects of GLP-1 and insulin in their central vs. peripheral target cells and underlying signal transduction mechanisms. GLP-1 at 10^{-10} M and greater activated its peripheral targets, isolated pancreatic β -cells and vagal afferent neurons. In contrast, GLP-1 at concentration as low as 10^{-14} M activated hypothalamic anorexigenic neurons. GLP-1 activated pancreatic β -cells via cAMP-PKA・EPAC - Ca²⁺ signaling. Insulin in a 10^{-10} - 10^{-9} M range is known to regulate glucose/lipid metabolism. I found that insulin at 10^{-14} - 10^{-13} M directly inhibited orexigenic neuropeptide Y neurons and activated anorexigenic nesfatin-1 neurons (Aging 3: 1092-, 2011; Biochem Biophys Res Commun 420: 811-, 2012).

These results demonstrate that these hormones are approximately 4 log-orders more potent in the central tissue than peripheral tissue. I plan to investigate the differences of signal transduction mechanisms between central and peripheral tissues and to explore whether specific molecule that effectively amplifies the signals by low concentrations of these hormones.