

第 17 回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額
橋内 咲実	新学術創成研究機構・特任助教	750,000 円
研究課題名	2 型糖尿病治療標的としての脳-膵関連メカニズムの有用性の解明	
研究の概要	迷走神経は、インスリン分泌を制御し、糖代謝恒常性の維持に重要な役割を担う。一方、肥満では迷走神経性インスリン分泌が障害され、それが耐糖能異常の一因となることが指摘される。本研究では、①迷走神経によるインスリン分泌制御メカニズムと、②肥満における迷走神経性インスリン分泌の役割の解明に取り組んだ。①では迷走神経活性化マウスを用い解析から、新規な迷走神経性インスリン分泌制御メカニズムを明らかにした。②では、食餌誘導性肥満の迷走神経活性化マウス・迷走神経特異的 nNOS 欠損マウスを用いた検討から、肥満における迷走神経インスリン分泌障害に一酸化窒素 (NO) 作用が重要であることを明らかにした。	
研究の成果	① 迷走神経によるインスリン分泌制御メカニズム 迷走神経は、従来、アセチルコリン (ACh) を介してインスリン分泌を促進することが知られている。本研究では、迷走神経性インスリン分泌において、ACh 性の分泌促進作用とともに、NO 性の分泌抑制作用を有することを明らかにした。検討には、DREADD 技術により作出した迷走神経活性化マウスを用いた。当該マウスでは、迷走神経活性化によりインスリン分泌が促進した。一方、ACh 受容体阻害剤下では、この促進作用は消失し、むしろ分泌抑制が顕在化した。このことは、非 ACh 作用がインスリン分泌を抑制している可能性を示唆した。迷走神経は、ACh の他に、神経ペプチドや NO などにより神経伝達を行う。そこで、それらの阻害剤による検討を行ったところ、NO 阻害時のみ、迷走神経性インスリン分泌の増強が認められた。これらのことは、迷走神経が ACh 性促進作用と NO 性抑制作用によりインスリン分泌を二面的に制御することを示唆した。 ② 肥満における迷走神経性インスリン分泌の役割 食餌誘導性肥満の迷走神経活性化マウスでは、非肥満時と異なり、インスリン分泌は抑制を呈した。またこの分泌パターンは ACh 受容体阻害剤投与時と酷似していた。そこで、肥満における NO 性抑制作用の関与を検討したところ、NO 阻害により、肥満で抑制されていたインスリン分泌が回復し、促進を示した。さらに、迷走神経特異的 nNOS 欠損した迷走神経活性化マウスにおいても、同様にインスリン分泌が促進した。これらの結果から、肥満での迷走神経性インスリン分泌障害には、NO 性の抑制作用が重要であることを明らかにした。 本研究により、脳-膵関連における迷走神経 NO 性のインスリン分泌抑制は、肥満・2 型糖尿病の新規治療標的となりうる可能性が示唆された。また、本研究の成果は、現在査読プロセスを経て、再投稿中である。	

研究成果発表状況	・第 36 回分子糖尿病学シンポジウム「迷走神経性インスリン分泌における ACh 性促進作用と NO 性抑制作用の二面的制御機構の解明」(2025 年 12 月 6 日) <u>研究奨励賞 (南條賞) 受賞</u> ・第 51 回日本神経内分泌学会学術集会「迷走神経性膵内分泌制御と肥満におけるその異常」(2025 年 10 月 25 日) <u>招待講演</u> ・第 46 回日本肥満学会学術集会「迷走神経によるインスリン分泌制御と肥満でのその役割の解明」(2025 年 10 月 5 日) 一般講演 ・第 98 回日本内分泌学会学術集会「ACh 性促進と NO 性抑制による二面的な迷走神経性インスリン分泌制御機構の解明」(2025 年 6 月 5 日) <u>YIA 受賞</u> ・第 68 回日本糖尿病学会年次学術集会「迷走神経性インスリン分泌における ACh 性促進と NO 性抑制による二面的制御メカニズムの解明」(2025 年 5 月 29 日) <u>YIA 受賞</u>		
経費の執行状況	費 目	事 項 (主な使用事項を記載)	執行額 (円) (費目毎総額を記入)
	物品費	一般試薬、実験測定キット、プラスチック製品・チューブ類	750,000
	旅費		0
	人件費・謝金		0
	その他		0