

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 – 研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	金沢大学 新学術創成研究機構
氏 名	稲葉 有香
研 究 テ ー マ	迷走神経性臓器連関とその破綻の 2 型糖尿病病態における役割の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

[背景と目的] 本研究では、**迷走神経性臓器連関**について、**糖代謝恒常性および肥満・インスリン抵抗性におけるその役割とメカニズム**の解明を行った。特に、本研究では、**新規な脳・膵連関のメカニズム**を見出し、その役割を明らかにした。

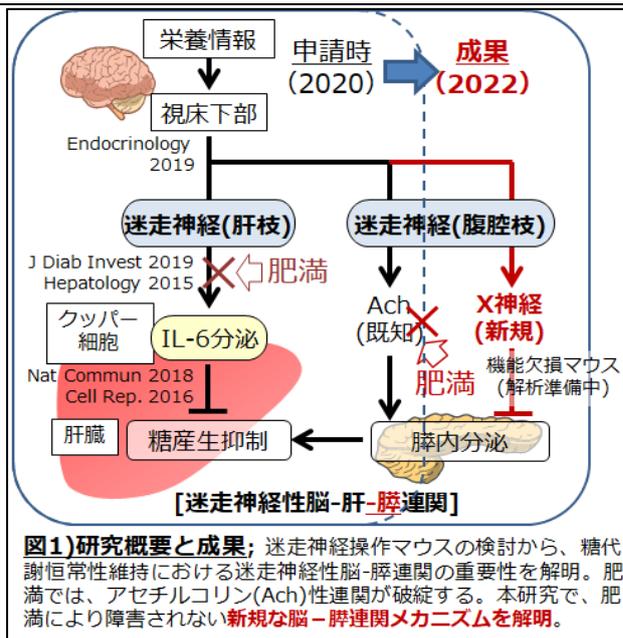
[方法] 迷走神経性臓器連関の解明には、**迷走神経操作マウス**を用いた。**迷走神経操作マウス**として、人工リガンド CNO 投与により迷走神経が活性化する M3 マウスと、不活性化する M4 マウスを用いた。肥満誘導は、6 週間の高脂肪食摂餌により行った。

[結果] **1) 迷走神経性糖代謝制御とその新規作用の可能性**； M3 マウスでは、CNO 投与後に、血糖値・血中インスリン値・血中グルカゴン値は、いずれも増加を呈した。一方で、M4 マウスでは、CNO 投与後に、血中インスリン値は減少し、血糖値・血中グルカゴン値は増加した。アセチルコリンムスカリン(mACh)作用阻害剤であるアトロピンの投与により、M3 マウスにおける血糖値・血中グルカゴン値の増加応答は軽減した。しかし、血中インスリン値は、アトロピン投与によって、増加が抑制されるだけでなく、著しい低下応答を来した。これらの知見から、**迷走神経が、mACh 作用によるインスリン分泌促進と、新規な非 mACh 作用によるインスリン分泌抑制の両者**によって、糖代謝恒常性維持に重要な役割を果たすことが示唆された。

2) 肥満における迷走神経性膵内分泌制御； 肥満 M3 マウスでは、非肥満マウスと同様に、血糖値・血中グルカゴン値は増加を示したが、血中インスリン値は、CNO 投与後に明らかな減少を示した。このことは、肥満では、膵インスリン分泌への非 mACh 作用は影響をうけず、mACh 作用が障害されることを示唆した。ACh を分解する ACh エステラーゼ(Ache)阻害剤ネオスチグミンの投与は、肥満 M3 マウスでの CNO 依存性インスリン分泌を部分的に回復させた。肥満マウス膵島の in situ ハイブリダイゼーションでは、β細胞領域での Ache 陽性細胞の増加を認め、肥満マウス由来単離膵島では、Ache 遺伝子発現が有意に増加した。このことは、肥満では、**Ache 増加のため、mACh 作用によるインスリン分泌が障害される**という新規知見を示した。

3) 新規迷走神経膵インスリン分泌抑制のメカニズム； 迷走神経は、ACh 作動性神経以外に、ペプチド作動性や NO 作動性などの神経線維を持つ。それらの阻害剤での検討から、X 作動性神経(特許出願予定のため、X として記載)の阻害剤投与によって、肥満 M3 マウスでのインスリン分泌低下が部分的に解除された。このことは、**X 作動性神経が、迷走神経性インスリン分泌抑制に重要な役割**を果たすことを示唆した。

[今後の課題] 糖代謝恒常性および肥満・インスリン抵抗性における迷走神経 X 作用の役割の解明が必要である。現在、遺伝子改変により**迷走神経特異的 X 作動性神経遮断マウス**を作成し、解析を進めている。



研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	金沢大学 新学術創成研究機構
氏	名	稲葉 有香

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Inaba Y, Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Oshima Y, Tsuchiya K, Murai S, Takahashi C, Matsumoto M, Kitajima S, Yamamoto Y, Honda M, Ravnskjaer K, Horike S, Kaneko S, Kasuga M, Nakano H, Harada K, Inoue H*. The transcription factor ATF3 switches cell death from apoptosis to necroptosis in hepatic steatosis in male mice. Nature Commun 査読あり、14:167 (2023)
---	---

2	Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Matsumoto M, Inoue H, <u>Inaba Y</u> *. Diet Intake Control Is Indispensable for the Gluconeogenic Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Male Mice. J Diabetes Investig. 12(1):35-47 (2021). 査読あり (*: corresponding author)
---	---

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年1月	第26回日本病態栄養学会：稲葉有香、橋内咲実、土屋晃介、井上啓「過栄養による肝細胞死の様式変容と生活習慣病発症・増悪メカニズムの解明」
2	2022年11月	第95回日本生化学会大会：稲葉有香、橋内咲実、土屋晃介、岡本成史、井上啓「非アルコール性脂肪性肝疾患における肝細胞死の重要性」
3	2022年7月	第40回内分泌代謝学サマーセミナー：橋内 咲実、稲葉 有香、Richard W. Wong、佐藤 純、井上 啓「迷走神経による膵内分泌制御機構の検討」
4	2022年7月	第6回日本臨床薬理学会中国・四国地方会 第6回黒潮カンファレンス合同学会：稲葉有香「SGLT2阻害剤と肝臓？～代謝制御からSGLT2阻害剤を見る？～」
5	2022年6月	第8回肝臓と糖尿病・代謝研究会：稲葉有香、橋内咲実、井上啓「脂肪肝の重症化に伴う細胞死様式変容の制御メカニズムの解明」
6	2022年6月	第95回日本内分泌学会：橋内咲実、稲葉有香、Richard W. Wong、佐藤純、井上啓「迷走神経による膵内分泌制御機構の検討」
7	2022年6月	第95回日本内分泌学会：稲葉有香、橋内咲実、土屋晃介、岡本成史、井上啓「高度脂肪肝で生じる細胞死の様式変化の制御メカニズムの解明」
8	2022年5月	第35回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会：稲葉有香、橋内咲実、井上啓「脂肪肝での細胞死様式変化におけるATF3の重要性」
9	2022年5月	第65回日本糖尿病学会年次学術集会：稲葉有香、橋内咲実、井上啓「脂肪化で誘導される肝細胞死様式変容の制御メカニズム」
10	2022年5月	第65回日本糖尿病学会年次学術集会：井上啓、稲葉有香、土屋晃介「Modal shift of hepatocyte death in non-alcoholic fatty liver disease」
11	2021年7月	第39回日本内分泌学会内分泌代謝学サマーセミナー：橋内咲実、稲葉有香、井上啓「SGLT2阻害剤の肝糖新生応答制御に対する食事量制限の重要性」
12	2021年5月	第64回日本糖尿病学会年次学術集会：稲葉有香、橋内咲実、井上啓「非アルコール性脂肪性肝疾患における肝再生障害と細胞死」
13	2021年4月	第94回日本内分泌学会：稲葉有香、橋内咲実、渡邊一史、井上啓「高度脂肪肝で生じる細胞死誘導メカニズムの解明」

14	2021年3月	第98回日本生理学会大会：稲葉有香「The steatosis severity grade and cell death in liver regeneration」
15	2021年3月	第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会：稲葉有香、井上啓「非アルコール性脂肪性肝疾患における肝再生障害と細胞死」
16	2021年3月	第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会：稲葉有香、橋内咲実、土屋晃介、井上啓「高度脂肪肝で生じる細胞死誘導メカニズムの解明」
17	2021年3月	第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会：稲葉有香、橋内咲実、井上啓「肝糖新生応答に対する SGLT2 阻害剤の作用における食事量制御の重要性」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		