

10

特集 臓器からみた糖尿病の病態と治療

脳・自律神経からみた糖尿病の病態と治療

山田哲也

東北大学大学院 医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野

19世紀のフランスの生理学者であるクロード・ベルナール(実験医学序説の著者)は、自律神経の働きによって肝糖代謝が調節されていることを示唆していた。1921年にインスリンが発見されると、その後の糖代謝調節の研究は、相次いで発見されたホルモン/液性因子による調節機構の解明に焦点が移行していった。精力的な研究が行われた結果、インスリンやグルカゴンをはじめ、ホルモン/液性因子による糖代謝調節の重要性は確立されたものと言えよう。一方で最近の動物実験の飛躍的進歩により、再び、臓器間神経ネットワークによる糖代謝調節が注目を集めている。例えば、肝臓における糖代謝は、交感神経や副交感神経によっても制御されていることが知られていたが、一方、これらの自律神経系の統御中枢である脳(とくに視床下部)のどのような変化が、どのように自律神経の活性を調節し、肝臓の糖代謝を制御しているのか不明な点も多く残っていた。最近の分子生物学的手法を用いた研究はこれらのメカニズムを明らかにしつつある。さらに、末梢臓器が感知する糖・エネルギー代謝情報が、逆にどのように神経シグナルとして脳に伝達され、どのような代謝レスポンスを引き起こすのかについても解明されつつある。本稿では、脳・自律神経が関与する糖代謝調節を、「末梢臓器から神経を介して脳へ伝えられるシグナル」と、「脳が自律神経を介して制御する糖代謝調節」の二つに分類し概説する。

脳へのエネルギー代謝情報の伝達経路

脳へのエネルギー代謝情報の入力経路には、血流と神経経路を介するものがある(図1)。例えば、白色脂肪組織から分泌されるアディポカインであるレプチン(用語解説①)は、血流を介して視床下部に作用する。一方、求心性神経経路も腹腔内臓器からのエネルギー代謝情報を脳へ伝達する経路として重要である。腹腔内臓器には迷走神経と内臓神経が分布しているが、前者の構成線維の約75~90%が、また、後者の約50%が求心性神経線維であることが知られている。

用語解説①:レプチン

白色脂肪から分泌されるレプチンは、主に視床下部に作用し摂食抑制や褐色脂肪におけるエネルギー消費亢進を引き起こす。その分泌量と脂肪蓄積量との間には正の相関があることが知られており、非肥満状態では体重の恒常性維持に寄与している。一方、いったん肥満になってしまうと、血清レプチン濃度が上昇しているにもかかわらず体重の減少が認められない。つまり、体重のコントロール(摂食抑制やエネルギー消費の亢進)に関してレプチンの作用不全(レプチン抵抗性)が視床下部のレベルで形成され、肥満の悪循環サイクルの要因となる。

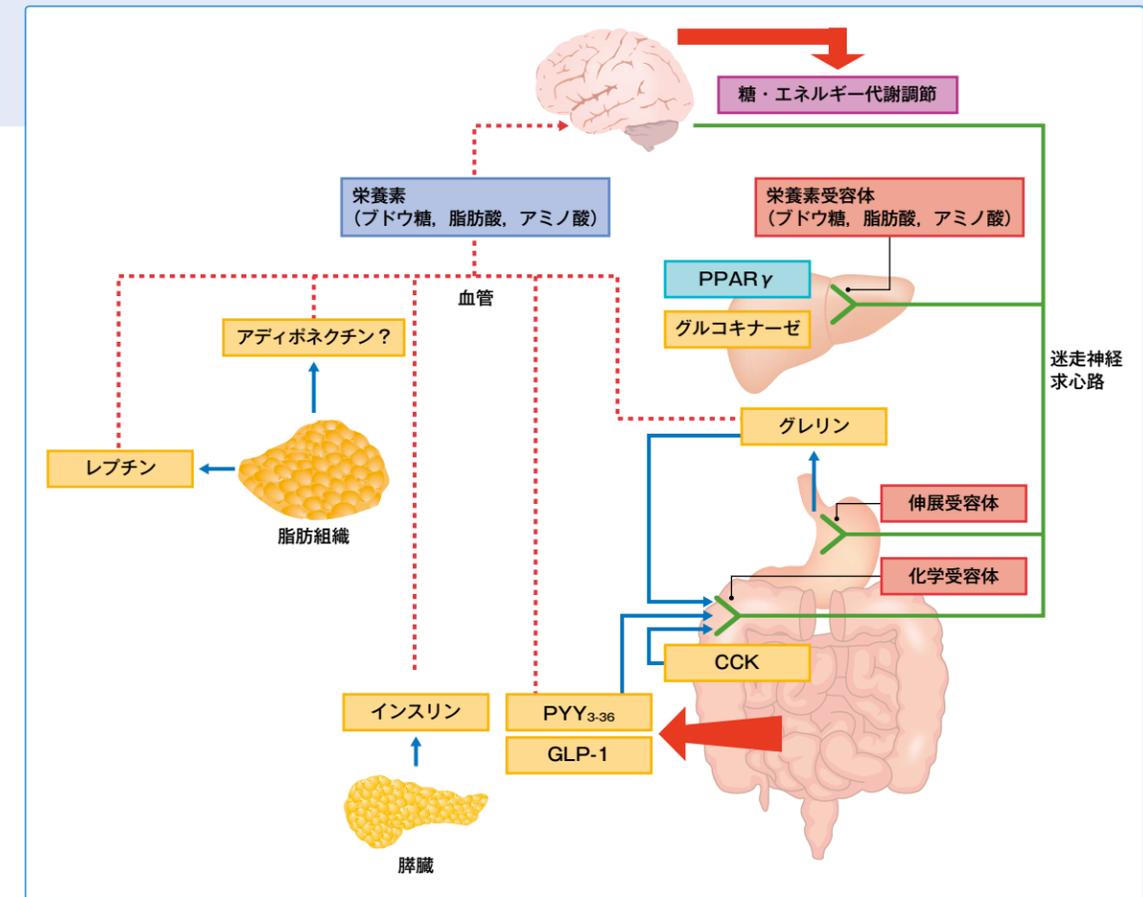


図1 脳を介する糖・エネルギー代謝調節機構(文献40改変)

末梢臓器/組織から神経を介して脳へ伝えられるシグナル

肝臓から

エネルギー状態の短期変化による神経シグナル

栄養素

小腸で吸収されたさまざまな栄養素は、門脈を経由して肝臓に到達することから、肝・門脈系のセンサーによって感知されたエネルギー情報が、迷走神経求心路を介して脳に伝達される仕組みを個体が有していることは、合目的と思われる。実際、門脈内グルコース濃度が上昇すると、その変化は肝・門脈系のセンサーによって感知され、迷走神経求心路を介して脳に伝達される。その結果、摂食抑制、インスリン分泌の増強、筋肉や脂肪での糖取

り込みの亢進などが生じる。その分子メカニズムも発生工学的的手法を用いた研究によって明らかになってきており、少なくともこのグルコースのセンシング機構にグルコース輸送担体2 (GLUT2)¹⁾やGLP-1受容体²⁾が必要であることが示されている。一方、他の栄養素である遊離脂肪酸やアミノ酸の門脈内投与によっても、迷走神経肝臓枝の活動性が上昇し、その結果、交感神経系の活性化が生じることが報告されている。

GLP-1

上述のように、吸収された栄養素は門脈に流入するが、その際、回腸のL細胞からGLP-1 (glucagon-like peptide-1) が分泌され同様に門脈に流入する。GLP-1の受容体は肝門脈域を支配する迷走神経末端に存在することが示されており³⁾、また、GLP-1 (7-36) を門脈