

要 旨

ヒトを初めとする多臓器生物においては、全身の各臓器・組織の代謝は、それぞれ個別・無関係に行われているのではなく、個体として効率よく一方向に導くべく、臓器間で密接に関連し協調して調節されているものと想定される。さらに、その破綻が、糖尿病や脂質異常症、さらには肥満症などの代謝疾患につながると考えられる。このような個体レベルでの代謝調節には臓器間での情報のやり取りが必須であると考えられる。

我々は、このような個体レベルでの代謝恒常性維持機構の解明を目指して研究を進め、臓器間の代謝情報のやり取りに、求心性神経を含む神経シグナルが重要な役割を果たしていることを見出した。末梢臓器からの求心性神経シグナルを端緒とする臓器間ネットワーク機構によって、食欲¹、エネルギー消費²、膵β細胞量³、脂質代謝⁴、適応熱産生⁵が個体レベルでダイナミックに制御されていることが明らかとなった。これらの仕組みは、個体レベルの恒常性維持に重要な役割を果たす一方で、メタボリックシンドロームの主病態である血圧上昇⁶、高インスリン血症³、高中性脂肪血症⁴、さらには肥満自体⁵の発症にそれぞれ関与しているものと考えられる。最近、膵β細胞増殖につながる迷走神経—膵β細胞間の詳細なメカニズムが解明された⁷。膵内の迷走神経節の多くはランゲルハンス島に隣接しており、そこからの2次ニューロンが膵島に選択的に投射するという解剖学的構造による組織選択性の保証と神経末端から放出される複数のニューロトランスミッターによるGs・Gq二経路同時のシグナル伝達によるFoxM1を介した効率的な細胞周期回転の促進が明らかとなった。このことは、神経だからこそ選択的かつ効率的なシグナル伝達を実現できるメカニズムを備えていることを意味すると考える。

求心性神経シグナルの関与はとりもなおさず、中枢神経系の関与を意味する。また、このような臓器間神経ネットワークシステムは、末梢臓器の細胞老化にも影響を与えることが明らかとなりつつある。全身各臓器がほぼ同じ時相で老化をきたすことを考えると、個体レベルの老化調節における臓器間神経ネットワーク機構の役割について注目が集まるものと考えられる。

さらに、血管系も全身各臓器を繋ぎ、各臓器の機能維持に関与している。我々は血管内皮細胞のNF-κBシグナルを遮断することにより、活動性を維持し長寿となるマウスの作製に成功した⁸。長寿の表現型を得るには全身のすべての臓器の機能を一定以上に維持する必要があると考えられるが、実際、このマウスでは、例えば、膵β細胞の細胞老化が抑制されていた。さらに、実質細胞の小胞体ストレスが組織浸潤マクロファージの極性を制御していることも明らかとなり⁹、血管内皮細胞と臓器実質細胞・炎症細胞とのクロストークによる臓器老化の関与が想定される。

これらの知見を踏まえ、本講演では、臓器連関機構を中心に、その生物学的意義や個体老化制御について議論したい。

参考文献

1. Yamada T et al. Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: Neuronal involvement in food intake regulation. *Cell Metab* 3:223-9, 2006
2. Uno K et al. Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312:1656-9, 2006
3. Imai J et al. Regulation of pancreatic β cell mass by neuronal signals from the liver. *Science* 322:1250-4, 2008
4. Uno K, et al. A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. *Nat Commun* 6:7940, 2015
5. Tsukita S. et al. Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metab* 16: 825-32, 2012
6. Uno K et al. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- γ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *Eur Heart J.* 33:1279-89, 2012
7. Yamamoto J et al. Neuronal signals regulate obesity induced β -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nat Commun* 8:1930, 2017
8. Hasegawa Y et al. Blockade of the nuclear factor- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans. *Circulation* 125:1122-33, 2012
9. Suzuki T et al. ER stress protein CHOP mediates insulin resistance by modulating adipose tissue macrophage polarity. *Cell Rep* 18:2045-2057, 2017