

第 11 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <概要>

現 所 属	金沢大学新学術創成研究機構 栄養・代謝研究ユニット
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財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

[研究背景と目的]

副交感神経が、脳と膵臓の連関を担い、栄養状態に応じて膵内分泌を変化させる。特に、アセチルコリン(ACh)作用を介して、副交感神経がインスリン分泌を促進することが知られている。我々は、2020 年度 MSD 生命科学財団研究助成の支援をうけ、迷走神経操作マウスを作出し、副交感神経が、既知の **ACh 性インスリン分泌促進**に加え、**非 ACh 性インスリン分泌抑制**によっても、インスリン分泌を制御する可能性を見出した。本研究では、副交感神経非 ACh 作用によるインスリン分泌抑制のメカニズムと役割の解明を行った。

[研究方法および結果]

本研究では、まず、人工リガンド CNO により迷走神経活動を活性化できる迷走神経操作マウス(以後、M3 マウス)を用いて解析を行った。非肥満 M3 マウスに対し、ACh 阻害(ムスカリン作用阻害,アトロピン;ニコチン作用阻害,クロロイソグダミン)、VIP/PACAP 阻害(PACAP6-27)、一酸化窒素(NO)作用阻害(神経型 NO 合成酵素(nNOS)阻害,L-NPA)を行い、副交感神経性のインスリン分泌変化への作用を検討した。非肥満 M3 マウスでは CNO 投与直後に一過性のインスリン分泌が生じる。非肥満 M3 マウスでは、上記の阻害剤の中で L-NPA 投与群のみが血中インスリン値を増加させた。肥満 M3 マウスでは、CNO 投与直後のインスリン分泌促進が消失し、投与後後期にインスリン分泌抑制が生じる。L-NPA 投与は、CNO 投与直後のインスリン分泌促進を回復させ、投与後後期のインスリン分泌抑制を軽減した。これらの知見は**神経 NO 作用**が、副交感神経性インスリン分泌抑制に関与することを示唆した。

次に、nNOS をコードする **Nos1 遺伝子**の迷走神経特異的欠損マウス(NKO)を作出した。NKO の作出のため、Crispr/CAS9 を用い、Nos1 遺伝子の第 3 エクソンの両側に loxP 配列を挿入した。組換えは、M3 マウスと同様に、Phox2b-cre マウスとの交配により行った。非肥満および肥満 NKO は、体重・随時血糖値・随時インスリン値に対照との差を示さなかった。非肥満 M3 での迷走神経 nNOS 欠損では、血中インスリン値は、CNO 投与後 30 分まで軽微な増加を呈するにとどまった。一方で、高脂肪餌投与による肥満 M3/NKO では、L-NPA 投与と同様に、CNO 投与直後のインスリン分泌促進が回復し、投与後後期のインスリン分泌抑制が軽減した。この知見は、副交感神経が**迷走神経 NO 作用を介してインスリン分泌を抑制**すること、また、この迷走神経 NO 作用によるインスリン分泌抑制が、**肥満において増強**することを示した。

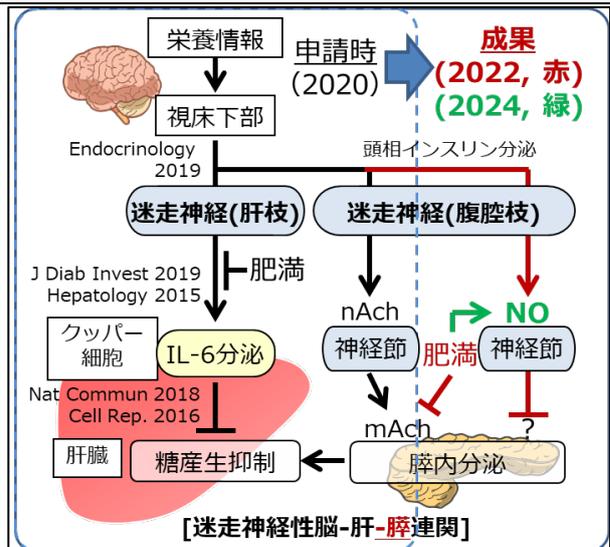


図1)研究概要と成果 (2022年度成果を赤、24年度成果を緑); 迷走神経操作マウスの検討から、糖代謝恒常性維持における迷走神経性脳-膵連関の重要性を解明。脳-膵連関が、アセチルコリン(ACh)と一酸化窒素(NO)作用による、それぞれインスリン分泌の促進と抑制の二重制御であることを見出した。肥満では、ACh作用が減弱し、NO作用が増強。

第 11 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	金沢大学新学術創成研究機構 栄養・代謝研究ユニット
氏 名	稲葉 有香
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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こと。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 	
1	Taniguchi A, Watanabe H, Kimura K, Hashiuchi E, Ohashi N, Sato H, Sakai M, Matsumoto M, Asahara S, Inoue H, <u>Inaba Y</u> . Proline Enhances the Hepatic Induction of Lipogenic Gene Expression in Male Hepatic Fasn Reporter Mice. BBRC 査読あり、747:151314. (2025).
2	<u>Inaba Y</u> , 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. Nat. Commun. 査読あり、14:167 (2023)

様式 4-3②

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、演題を記入すること。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024 年 11 月	第 97 回日本生化学会大会、稲葉有香、橋内咲実、小川数馬、城村由和、井上啓 「代謝ストレスによる肝細胞死の制御機構」
2	2024 年 11 月	第 97 回日本生化学会大会 シンポジウム、井上啓、橋内咲実、稲葉有香 「生体恒常性を維持する細胞間・臓器間の連関とその破綻」
3	2024 年 10 月	KU and MNUMS Joint Symposium、稲葉有香 “Regulation of Cell Death Mode in MASLD (Metabolic dysfunction–associated liver disease)”
4	2024 年 10 月	第 45 回日本肥満学会・第 42 回日本肥満症治療学会学術集会、稲葉有香 「肥満症における糖代謝制御の破綻とその治療法の解明」
5	2024 年 10 月	第 45 回日本肥満学会・第 42 回日本肥満症治療学会学術集会、稲葉有香、橋内咲実、井上啓 「脂肪肝における代謝ストレス性細胞死制御機構」
6	2024 年 10 月	第 45 回日本肥満学会・第 42 回日本肥満症治療学会学術集会、橋内咲実、稲葉 有香、井上 啓 「迷走神経性インスリン分泌における Ach 性分泌促進と NO 性分泌抑制の二面的制御の解明」
7	2024 年 10 月	第 45 回日本肥満学会・第 42 回日本肥満症治療学会学術集会、井上啓、稲葉 有香、橋内 咲実 「副交感神経による膵内分泌制御と肥満における変化」
8	2024 年 7 月	第 42 回 内分泌代謝学サマーセミナー、橋内咲実、稲葉有香、WONG Richard W.、佐藤純、井上啓 「迷走神経によるインスリン分泌制御機構の検討」
9	2024 年 6 月	第 97 回日本内分泌学会、稲葉有香 「肝糖脂質代謝の制御と脂肪肝における破綻の解明」
10	2024 年 2 月	第 58 回糖尿病学の進歩、稲葉有香、橋内咲実、井上啓 「高度脂肪肝におけるネクロプトーシスの制御」
11	2023 年 12 月	第 34 回分子糖尿病学シンポジウム、稲葉有香、橋内咲実、井上啓 「脂肪肝における肝細胞死制御メカニズムの解明」
12	2023 年 11 月	第 96 回日本生化学会大会、稲葉有香 「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」
13	2023 年 6 月	第 96 回日本内分泌学会学術総会、橋内咲実、稲葉有香、井上啓 「迷走神経性膵内分泌制御機構の検討」

14	2023年5月	第66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「高度脂肪肝におけるネクロプトーシスの重要性とその制御メカニズム」
15	2023年5月	第9回肝臓と糖尿病・代謝研究会、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ネクロプトーシスの重要性」
16	2023年2月	第36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「脂肪肝におけるネクロプトーシスの重要性」
17	2023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」

3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Hashiuchi E, Inaba Y, Sugimoto H, Kimura K, Watanabe H, Asahara S, Kobayashi M, Kikuchi O, Hayashi Y, Horike S, Daikoku T, Mieda M, Sakurai T, Sakai M, Matsumoto M, Kitamura T, Sato M, Ravnsklaer K, Kasuga M, Tanida M, Kuroda S, Inoue H*. Vagal nitric oxide action represses pancreatic insulin release in male mice. Science Advances.
	2025年中に投稿予定	Acetylcholinesterase disrupts Vagal regulation of Insulin Secretion in Obese Male Mice.