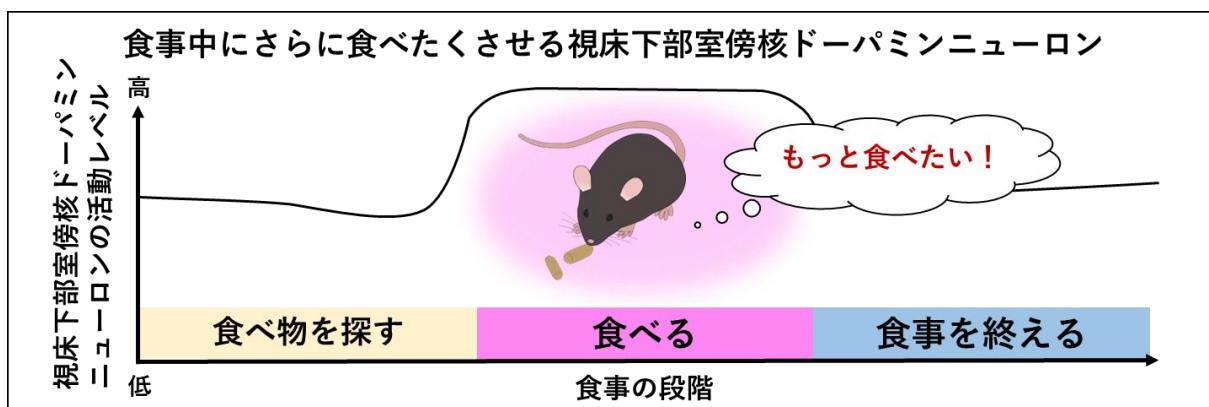


2025年4月1日

報道関係者 各位

食事中にさらに食べたくさせる神経細胞を特定

群馬大学・生体調節研究所（群馬県前橋市）のウィンダ アリヤニ研究員（当時）、吉川千遥^{よしかわちひろ}大学院生、河野大輔^{こうのだいすけ}助教らの研究グループは、群馬大学医学系研究科、京都大学、東京科学大学、藤田医科大学との共同研究により、**食事の消費行動を促進し、食べる時間を延長させる働きをする神経細胞を明らかにしました。**食べ過ぎの神経機構の一端が明らかになりました。



1. 本件のポイント

- 摂食行動の中でも「食べ物を消費する（食べる）」段階を促進する神経細胞および神経経路を明らかにした。
- 視床下部^{※1}室傍核^{※2}のドーパミンニューロン群は、「食べ物を消費する（食べる）」段階で活性化し、摂食時間を延長し、摂食量を増やした。
- 視床下部室傍核ドーパミンニューロン群は、外側手綱核^{※3}のドーパミンD2受容体^{※4}を活性化させることで、消費行動を促進した。

- 肥満時には、視床下部室傍核におけるドーパミン合成経路が促進されており、視床下部室傍核でのドーパミン合成を止めると高脂肪食による体重増加は軽減した。
- 視床下部室傍核のドーパミン合成を止めると、DNAメチル化修飾^{※5}の制御異常による肥満が発しなくなることから、エピジェネティックな分子機構^{※6}により発症する肥満に関与している可能性がある。

用語解説：

- ※¹視床下部：脳の中央部、間脳の一部に位置し、生命維持に関わる重要な機能を担う領域。
- ※²視床下部室傍核：視床下部に存在する神経核の一つであり、ホルモン分泌・自律神経調節・ストレス応答・摂食調節などに重要な役割を担っている。
- ※³外側手綱核：間脳の手綱に位置する神経核であり、報酬系の調節(やる気や喜びへの期待)、動機づけ(行動を続ける力)、気分調節やストレス応答などに関与する脳領域。
- ※⁴ドーパミンD2受容体：神経伝達物質ドーパミンが結合する受容体の一種であり、神経の活動を抑制させる。
- ※⁵DNAメチル化修飾： エピジェネティックな調節機構の1つ。DNAの特定の塩基にメチル基が付加されることで、遺伝子の使われ方に影響を与える。
- ※⁶エピジェネティックな分子機構： DNAの塩基配列を変えずに、遺伝子の発現を制御する仕組み。

2. 本件の概要

近年、世界的に肥満者の増加が深刻な問題となっています。マウスの摂食行動は、「食べ物を探す」「消費する（食べる）」「食事を終える」という3つの段階に分かれ、それぞれ異なる神経経路によって制御されています。しかし、「消費」段階を制御する神経経路の詳細は、これまで十分に明らかになっていませんでした。本研究では、視床下部室傍核にあるドーパミンニューロン群に注目して解析しました。その結果、視床下部室傍核ドーパミンニューロン群は食物の消費中に活性化し、さらに食物の消費行動をする時間を延長させ、摂食量を増加させる働きがあることが分かりました。さらに、肥満モデルマウスにおいて、ドーパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の発現が上昇しており、エピジェネティックなメカニズムを介して肥満の発症に関与していることが明らかになりました。これらの結果から、視床下部室傍核ドーパミンニューロン群は、食物消費を促進するとともに、エピジェネティックな機構を介して肥満発症に関与することが示唆されました。本研究の結果は、視床下部室傍核ドーパミンニューロン群が肥満の予防や治療の新たな標的となる可能性を示すものです。

3. 研究内容の詳細

（研究の背景）

肥満は、摂取エネルギーが消費エネルギーを上回ることによって引き起こされます。そのため、エネルギーバランスを制御する神経経路を解明することは、肥満の予防や治療において重要な課題です。摂食行動は脳内の様々な神経経路によって調節されており、特に視床下部の弓状核に存在するNPY/AgRPニューロンとPOMCニューロンは、その主要な制御神経細胞として知られています。これらのニューロンは、視床下部室傍核内のニューロンにシグナルを送り、摂食行動を調節します。摂食行動は、「食べ物を探す」「食べる」「食事を終える」という3つの段階に分けられ、それぞれ異なる神経経路が関与していることが知られています。

近年の肥満者の増加は、栄養バランス、身体活動の変化などの環境要因による影響を受けていると考えられています。DNAメチル化修飾などのエピジェネティックな修飾は、こうした環境変化に適応するための生体内メカニズムの一部として機能しています。最近の研究により、摂食中枢におけるエピジェネティックな機構が、エネルギー恒常性の維持に関与していることが明らかになってきました。我々の以前の研究では、視床下部室傍核特異的にDNAメチル基転移酵素（DNMT3A）を欠損させたマウスにおいて、ドーパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の発現が著しく増加するとともに、肥満が発症することを見出しています（Kohno D, et.al, J Neurosci. 2014;34(46):15288-96）。そこで本研究では、視床下部室傍核ドーパミンニューロン群が摂食行動にどのような役割を果たしているのかを検証しました。

（研究成果）

まず、エピジェネティックな機構が肥満の発症に関与しているかを検証しました。視床下部室傍核でDNMT3Aを欠損させたマウスは肥満を発症しましたが、チロシン水酸化酵素も同時に欠損させたマウスは肥満になりませんでした。このことから、エピジェネティックな機構による肥満の発症にはチロシン水酸化酵素が不可欠であることが明らかになりました。

次に、肥満によって視床下部室傍核のチロシン水酸化酵素の発現がどのように変化するかを調べました。高脂肪食により肥満になったマウスや、遺伝的に肥満を発症するマウスでは、視床下部室傍核のチロシン水酸化酵素の発現が増加していることが確認されました。また、視床下部室傍核特異的なチロシン水酸化酵素欠損マウスでは、高脂肪食誘導性肥満に対して抵抗性がありました。したがって、視床下部室傍核のチロシン水酸化酵素の発現増加によるドーパミン合成の増加が、肥満の悪化に関与していると考えられました。

そこで、視床下部室傍核ドーパミンニューロン群の摂食行動における役割を検討しました。摂食行動時の視床下部室傍核ドーパミンニューロン群の活性状態を調べたところ、マウスが餌を食べる「消費期」に、特

に、活性化することが明らかになりました。さらに、このニューロン群を人為的に活性化させたところ、摂食時間および摂食量が増えました。

次に、視床下部室傍核ドーパミンニューロン群の上流および下流の神経経路を調べました。弓状核のAgRPニューロンとPOMCニューロンが活性化すると、視床下部室傍核ドーパミンニューロン群も活性化されることが明らかになりました。また、視床下部室傍核ドーパミンニューロン群は、外側手綱核へ投射し、ドーパミンD2受容体を介して消費行動を促進させることが明らかになりました。

（今後の展望）

マウスの摂食調節の神経機構の多くは、人間と共通であると考えられます。今回明らかにした消費行動を促進する神経経路は、人間においては、肥満に伴う食べ過ぎを引き起こす神経経路であることが推測されます。今後の肥満の予防法や治療法の開発の進展につながることを期待されます。

なお、本研究成果は、3月28日に米国科学アカデミー紀要に掲載されました。

4. 論文詳細

掲載誌： Proceedings of the National Academy of Sciences
(PNAS) (米国科学アカデミー紀要)

論文名： Dopaminergic neurons in the paraventricular hypothalamus extend the food consumption phase
(視床下部室傍核ドーパミンニューロンは食事消費期を延長する)

論文著者：

Winda Ariyani^{1 †}, Chiharu Yoshikawa^{1 †}, Haruka Tsuneoka^{1 †}, Izuki Amano², Itaru Imayoshi^{3,4,5}, Hiroshi Ichinose⁶, Chiho Sumi-Ichinose⁷, Noriyuki Koibuchi², Tadahiro Kitamura¹, Daisuke Kohno^{1*}

1. Metabolic Signal Research Center, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University, Gunma, Japan
2. Department of Integrative Physiology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan
3. Center for Living Systems Information Science, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Kyoto, Japan
4. Department of Brain Development and Regeneration, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Kyoto, Japan

- 5 Laboratory of Deconstruction of Stem Cells, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan
- 6 School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, Yokohama, Japan
- 7 Department of Pharmacology, School of Medicine, Fujita Health University, Toyooka, Aichi, Japan.

ウイング アリヤニ^{1†}、吉川千遥^{1†}、常岡明加^{1†}、天野出月²、今吉格^{3,4,5}、一瀬宏⁶、
一瀬（鷺見）千穂⁷、鯉淵典之²、北村忠弘¹、河野大輔^{1*}

1. 群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野
2. 群馬大学大学院 医学系研究科 応用生理学分野
3. 京都大学大学院 生命科学研究科附属生命情報解析教育センター
4. 京都大学大学院 生命科学研究科 脳機能発達再生制御学分野
5. 京都大学 医学生物学研究所 幹細胞デコンストラクション分野
6. 東京科学大学 生命理工学院
7. 藤田医科大学 医学部 薬理学分野

† 共筆頭著者、* 責任著者

公開日 : 2025年3月28日

DOI : <https://doi.org/10.1073/pnas.2411069122>

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 助教 河野大輔（こうの だいすけ）

Tel: 027-220-8847

E-MAIL : daisuke.kohno@gunma-u.ac.jp

群馬大学 昭和地区事務部総務課研究所庶務係 係長 溝田 哲也（みぞた てつや）

Tel: 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp