9 認知的柔軟性を制御する腸脳連関因子の解明

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系　　坪井　貴司

【背景と目的】認知機能のうち認知的柔軟性は、変化し続ける状況の中でアプローチを変えながら課題やルールに対応する能力で ある。近年、消化機能が脳機能と密接に相互作用する「腸脳連関」の仕組みが明らかとなり、なかでも消化管中のホルモン分泌や腸内細菌叢が認知機能の維持に重要な役割を果たすことが報告されている。そこで、インスリン分泌の促進や食欲の抑制に関与する消化管ホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1：GLP-1）に着目し、GLP-1 が腸脳連関の重要な担い手ではないかと考え、全身の代謝や認知機能に GLP-1 が果たす役割の解明を目指した。

【方法】脳下垂体から分泌されるホルモンであるアルギニンバソプレシン（arginine vasopressin：AVP）の受容体遺伝子欠損マウス、および野生型マウスを対象に血液生化学測定、組織化学解析、遺伝子発現解析を行い、GLP-1 をはじめとするホルモンの動態、代謝系臓器の形態や遺伝子発現を比較した。

【結果と考察】AVP 受容体遺伝子欠損マウスでは野生型マウスに比べ、骨格筋や褐色脂肪組織での過剰な脂質蓄積と、食後の GLP-1 分泌不全が見られた。さらに糞便中で短鎖脂肪酸の一種である酪酸の比率が増加しており、また酪酸酸性菌の一種 *Clostridium* IV の比率も増加していた。GLP-1 を分泌する腸内分泌 L 細胞株に酪酸を長期間添加して培養した ところ、GLP-1 分泌能の低下が見られた。以上の結果から、AVP 受容体遺伝子欠損マウスでは腸内細菌叢と代謝物の組成が変化して腸管内で慢性的に酪酸が増加し、GLP-1 の分泌能が低下すると考えられた。そして骨格筋や褐色脂肪組織で GLP-1 の作用が失われることで、脂質代謝に異常が起こると考えられた（図、発表 1）。AVP は社会行動や母性行動に関与しており、AVP 受容体遺伝子欠損マウスでは社会行動の低下がみられている［1］。今後、GLP-1 分泌の抑制または増強が行動変化にどのような影響を及ぼすか、その神経メカニズムとともに明らかにする予定である。

【発表】

1） Harada K, Wada E, Osuga Y, Shimizu K, Uenoyama R, Hirai YM, Maekawa F, Miyazaki M, Hayashi KY, Nakamura K, Tsuboi T. Intestinal butyric acid-mediated disruption of gut hormone secretion and lipid metabolism in vasopressin receptor-deficient mice. Molecular Metabolism. 2025 Jan;91:102072. Epub 2024 Dec 11. PMID: 39668067 DOI: 10.1016/j.molmet.2024.102072

【文献】

1） 江頭伸昭、三島健一、岩崎克典、中西博、大石了三、藤原道弘。精神機能におけるバソプレシン受容体の役割。日本薬理学雑誌 2025 Jul 14;134(1):3-7. DOI: 10.1254/fpj.134.3

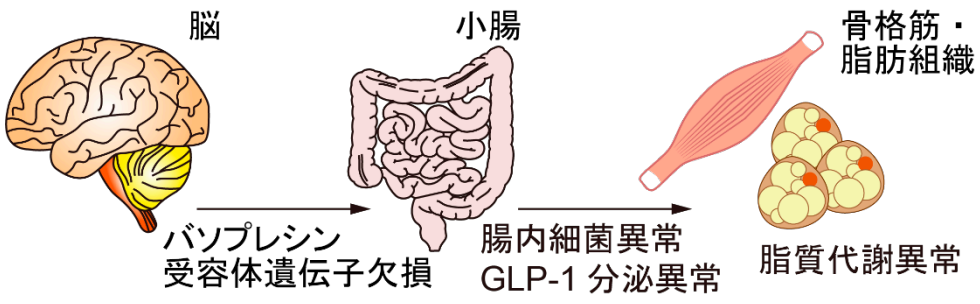


図　本研究で明らかになった腸脳連関の破綻がもたらす代謝異常