
中枢性代謝制御学講座

【研究プロジェクト名および概要】

エネルギー代謝を調節する脳内機構の解明

I. 血糖値を調節する神経回路および分子メカニズム

脳内にはグルコースセンシング神経と呼ばれる血糖値センサーがあり、血糖値の増減をモニターしています。この細胞は視床下部や脳幹などにあり、グルコース濃度の増加または低下によって神経活動が活性化し、神経伝達物質を放出します。血糖値が増加したときにはインスリン分泌やインスリン感受性を増加して、血糖値が下がるように指令を出します。血糖値が低下したときにはグルカゴン、コルチゾール、カテコールアミンなどを分泌して、血糖値を回復させます。私たちはどのような分子がグルコースセンシングに重要であるかを解明してきました (Cell 2016、Nature Communications 2021 など)。グルコースセンシング以外にも様々な分子が血糖値を正常範囲内に保つために働いています (Diabetes 2009, Diabetes 2013 など)。これらの脳内調節が正常に機能しない場合、血糖値のコントロールが崩れ、糖尿病などの病気を引き起こすと考えられています。我々は血糖値を調節する脳内メカニズムとその破綻に関わる分子メカニズムを解明し、糖尿病の新規治療法の開発を目指します。

II. 食欲を調節する神経回路および分子メカニズム

視床下部や脳幹には様々な神経細胞があり、食欲の増減を調節しています。脂肪細胞、消化管、肝臓、筋肉、骨など多くの末梢組織がホルモンを分泌し、脳内の食欲調節神経に作用して食欲を変化させます。脂肪細胞が大きくなると分泌量が増えるレプチンや食前食後に分泌される消化管ホルモンが食欲を調節し、体重が一定になるようにバランスをとっています。ダイエットをするとお腹が空きすぎて過食になり、リバウンドしてしまうのも、末梢ホルモンが関係していると報告されています。私たちは脳内のどのような種類の神経細胞が食欲を抑制するかを明らかにしました (Molecular Metabolism 2021 など)。今後は末梢ホルモンによる食欲調節、美味しいものを食べすぎてしまうときに重要な神経、肥満を解消するために重要な神経などを研究していきます。

III. 感情とエネルギー代謝の関係解明

満腹になると心地よい感情が湧く、お腹が空くとイライラする、食事を一緒にすると仲間意識が増えるなど栄養と感情には強い結びつきがあります。また、気分の良し悪しが血糖値の調節や様々な病気の進行に重要であることも分かってきました。しかし、その脳内メカニズムはよく分かっていません。私たちが発見した食欲抑制神経は食後のポジティブな感情を増やす機能があります (Molecular Metabolism 2021 など)。今後も感情とエネルギー代謝を結びつける脳内メカニズムについて、神経回路や神経伝達物質などを解明します。

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス (任意)】	【研究プロジェクト】
准教授	戸田 知得 toda-c@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括 I~III
助教	阿部 嵩志 t_abe@kumamoto-u.ac.jp	I, II, III
技術補佐員	寺田 梢 kumadai.teamtoda@gmail.com	
大学院学生 (博士課程)	荒木 裕大 代謝内科学 (本籍)	I, II

【連絡先】 電話: 096-373-5082

【ホームページ】 <https://chitokutoda2.wixsite.com/kumadai-teamtoda>

【特殊技術・特殊装置】

1. 全身糖代謝の定量 (euglycemic clamp など)
2. アデノ随伴ウイルスの脳内神経核投与
3. 脳内への薬剤慢性投与
4. DREADD による神経活動操作
5. カルシウムイメージング
6. 脳の免疫染色
7. Single cell RNA seq サンプル調整

【英文総説】

1. **Toda C**, Santoro A, Kim JD, Diano S. POMC Neurons: From Birth to Death, *Annual Review of Physiology*, 79:209-236, 2017

【英文原著】

1. Hashimoto M, Fujimoto M, Konno K, Lee ML, Yamada Y, Yamashita K, **Toda C**, Tomura M, Watanabe M, Inanami O, Kitamura H. Ubiquitin-Specific Protease 2 in the Ventromedial Hypothalamus Modifies Blood Glucose Levels by Controlling Sympathetic Nervous Activation. *Journal of Neuroscience*. 42, 4607-4618, 2022
2. Imoto D, Yamamoto I, Matsunaga H, Yonekura T, Lee ML, Kato KX, Yamasaki T, Xu S, Ishimoto T, Yamagata S, Otsuguro K, Horiuchi M, Iijima N, Kimura K, **Toda C**. Refeeding activates neurons in the dorsomedial hypothalamus to inhibit food intake and promote positive valence. *Molecular Metabolism*, 54, 101366, 2021
3. Lee ML, Matsunaga H, Sugiura Y, Hayasaka T, Yamamoto I, Imoto D, Suematsu M, Iijima N, Kimura K, Diano S, **Toda C**. Prostaglandin in the ventromedial hypothalamus regulates peripheral glucose metabolism, *Nature Communications*, 12, 2330, 2021
4. Okamoto S, Sato T, Tateyama M, Kageyama H, Maejima Y, Nakata M, Hirako S, Matsuo T, Kyaw S, Shiuchi T, **Toda C**, Sedbazar U, Saito K, Asgar NF, Zhang B, Yokota S, Kobayashi K, Fougelle F, Ferré P, Nakazato M, Masuzaki H, Shioda S, Yada T, Kahn BB, Minokoshi Y. Activation of AMPK-Regulated CRH Neurons in the PVH is Sufficient and Necessary to Induce Dietary Preference for Carbohydrate over Fat. *Cell Reports*. 22:706-721, 2018
5. Shiuchi T, **Toda C**, Okamoto S, Coutinho EA, Saito K, Miura S, Ezaki O, Minokoshi Y. Induction of glucose uptake in skeletal muscle by central leptin is mediated by muscle β 2-adrenergic receptor but not by AMPK. *Scientific Reports*. 7:15141, 2017
6. Kim JD, **Toda C**, Ramírez CM, Fernández-Hernando C, Diano S. Hypothalamic Ventromedial Lin28a Enhances Glucose Metabolism in Diet-Induced Obesity. *Diabetes*. 2017 66:2102-2111, 2017
7. **Toda C**, Kim JD, Impellizzeri D, Cuzzocrea S, Liu ZW, Diano S. UCP2 Regulates Mitochondrial Fission and Ventromedial Nucleus Control of Glucose Responsiveness. *Cell*. 64:872-883, 2016
8. Long L, **Toda C**, Jeong JK, Horvath TL, Diano S. PPAR γ ablation sensitizes proopiomelanocortin neurons to leptin during high-fat feeding. *Journal of Clinical Investigation*, 124:4017-4027, 2014
9. Kim JD, **Toda C**, D'Agostino G, Zeiss CJ, DiLeone RJ, Elsworth JD, Kibbey RG, Chan O, Harvey BK, Richie CT, Savolainen M, Myöhänen T, Jeong JK, Diano S. Hypothalamic prolyl endopeptidase (PREP) regulates pancreatic insulin and glucagon secretion in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111:11876-11881, 2014
10. **Toda C**, Shiuchi T, Kageyama H, Okamoto S, Coutinho EA, Sato T, Okamoto-Ogura Y, Yokota S, Takagi K, Tang L, Saito K, Shioda S, Minokoshi Y. Extracellular signal-regulated kinase in the ventromedial hypothalamus mediates leptin-induced glucose uptake in red-type skeletal muscle. *Diabetes*. 62:2295-2307, 2013

【和文著書】

1. 戸田知得 (2022). 食欲を抑制する脳内メカニズム. *実験医学* 40, 3064-3070, 2022