

## 様式3

## 群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 7年 4月 7日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 関西電力医学研究所 統合生理学研究センター  
 職 名 センター長  
 研究代表者 矢田 俊彦

下記のとおり令和6年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:24010)

1. 共同研究課題名	GIP、グルカゴンの中樞作用と血糖・食欲・体重調節:受容体作動薬の動作原理			
2. 共同研究目的	2型糖尿病治療薬の GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) は、肥満症への適用も認可された。最近、GIPRA およびグルカゴン RA が GLP-1RA の作用を顕著に増強することが示され、二重・三重受容体作動薬の開発が進んでいる。しかし、GIP、グルカゴンの作用機序は未解明である。顕著な体重低下には食欲抑制が不可欠である。本研究は、GIPRA とグルカゴン RA の食欲中枢神経への単独・共同作用を解明する。			
3. 共同研究期間	令和6年4月1日 ~ 令和7年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 矢田 俊彦	関西電力医学研究所 統合生理学研究センター	センター長	研究の総括、Ca 画像解析	
(分担研究者) Rakhat Yermek	関西電力医学研究所 統合生理学研究センター	客員研究員	脳室内投与、神経単離	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	生体調節研究所	氏 名	北村 忠弘

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

(課題番号: )

## 9. 共同研究計画

(1)マウス視床下部弓状核から神経を単離して細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度( $[Ca^{2+}]$ )イメージングで神経活動を計測し、GIPR、グルカゴン RA を添加し POMC 神経、NPY/AgRP 神経への効果を観察する。POMC-GFP、NPY-GFP マウスを用い神経細胞同定を行う。(2)POMC 神経において、GIPR による $[Ca^{2+}]$ 増加を解析する。次に、グルカゴン RA の作用を調べる。GIPRRA/グルカゴン RA 共投与による POMC 神経活性化の増強を検討する。(3)NPY/AgRP 神経に対するグルカゴン RA の直接作用と $[Ca^{2+}]$ 抑制を検証する。GIPR の作用、GIPRA/グルカゴン RA 共投与の作用を調べる。(4)DIO マウスに GIPRA、グルカゴン RA、GIPRRA/グルカゴン RA を脳室内投与し、血糖値、摂食量、体重の変化を計測する。(5)GIPRA、グルカゴン RA、共添加の神経(POMC、NPY/AgRP)作用と代謝(血糖、摂食、体重)作用の連関を明らかにする。(6)GIPRA は製薬会社から提供を受けており、グルカゴン RA も同様の計画である。難しい場合にはグルカゴンを用い、寿命が比較的長いので中枢投与の効果を見る上で問題はない。

## 7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

### [結果]

1. GIP 受容体作動薬(GIPRA)はイーライリリー社から、グルカゴン受容体作動薬(グルカゴン RA)はノボノルディック社から提供を受けた。
2. GIPRA、グルカゴン RA を DIO マウスに皮下投与し、血糖値、摂食量、体重への作用を測定した。マウス視床下部弓状核から神経を単離して細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度( $[Ca^{2+}]$ )イメージングでニューロン活動を計測し、GIPR、グルカゴン RA を灌流下に投与し作用を測定した。
3. GIPRA は、投与後4時間から血糖値、摂食量を低下させ、投与後3日から体重変化量を低下させた。また、満腹系神経である弓状核 GLP-1 応答神経、レプチン応答神経、セロトニン応答神経に直接作用し $[Ca^{2+}]$ を増加させた。
4. グルカゴン RA は、投与後2時間から血糖値、摂食量を低下させた。また、満腹系神経である弓状核レプチン応答神経、セロトニン応答神経に直接作用し $[Ca^{2+}]$ を増加した。

### [考察]

1. GIPRA およびグルカゴン RA は急速に作用して数時間以内に血糖値、摂食量を低下させること、その効果と連関して投与後3日から体重を低下させることが明らかとなった。
2. これらの代謝効果には、弓状核の満腹系神経の活性化が関与することが示唆された。
3. 代謝作用と神経活性化の連関を立証するため、今後、以下の研究が重要である。(1)GIP 受容体阻害剤の脳室内投与により、GIPRA 皮下投与による摂食抑制が阻害されるか、また、グルカゴン受容体阻害剤の脳室内投与により、グルカゴン RA 皮下投与による摂食抑制が阻害されるかを検討する。(2)GIPRA、グルカゴン RA の脳室内投与が血糖値、摂食量を低下させるかを検討し、これらの中枢作用を確立する。

### [生体調節研究所との共同研究]

生体調節研究所の北村教授と、本研究の実施の全般についてディスカッションを行った。さらに、グルカゴン受容体の抑制の方法について相談を行った。また、GIP とグルカゴンの直接的相互作用、特に GIP のグルカゴン分泌に対する作用の検討も重要であるとの助言をいただいた。これらは、今後の検討課題ともしたい。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお, 論文の場合は, PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

Yada T, Dezaki K and Iwasaki Y. GLP-1 and ghrelin inversely regulate insulin secretion and action in pancreatic islets, vagal afferents and hypothalamus for controlling glycemia and feeding. Am J Physiol Cell Physiol. 2025, review (in press)

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

GIP/GLP-1 dual agonist は GLP-1 agonist 以上にグルカゴン分泌を抑制することを情報提供いただいた。  
GIP agonist によるグルカゴン分泌への影響が考えられることの指摘をいただいた。  
Glucagon receptor flox マウスに関する助言をいただいた。