

# Basic & Clinical TOPICS

基礎  
1

## 視床下部弓状核のグルコキナーゼ活性は グルコース摂取量を制御する

Glucokinase activity in the arcuate nucleus regulates glucose intake.  
Hussain S, et al: *J Clin Invest* 2015; 125: 337-49.

千葉大学大学院医学研究院 代謝生理学

李 恩瑛 三木 隆司

Eun Young Lee

Takashi Miki

Basic

### 背景

脳が正常に機能するためには、エネルギー源として不可欠なグルコースを絶えず脳へと供給する必要がある。齧歯類やヒトでは、他の栄養素よりもグルコースを含有する食物を好むことから、食物中のグルコースを感知しグルコースを含む食物の摂取を促進するメカニズムが存在すると考えられるが、そのメカニズムについては不明である<sup>1)</sup>。一方、グルコキナーゼはグルコースをグルコース6リン酸に変換するヘキソキナーゼ酵素である。グルコキナーゼは肝臓、膵臓、中枢神経系に発現し、肝臓型と神経内分泌型の2つのアイソフォームが存在する。膵β細胞とグルコース感受性ニューロンでは類似したグルコース感知機構を有しており、グルコキナーゼはその一翼を担う。すなわち、グルコースはグルコーストランスポーターであるGLUT2を介して細胞内に取り込まれ、グルコキナーゼによる修飾を受け、最終的にATP感受性K<sup>+</sup>チャネルを閉鎖させる。これによって細胞は脱分極し、Ca<sup>2+</sup>依存性のホルモン分泌が惹起される。膵臓と肝臓では、グルコキナーゼは糖恒常性の制御に重要な役割を果たしている。一方、中枢神経系での役割は解明されていない。グルコキナーゼは視床下部では、弓状核(ARC)、腹内側核(VMN)、室傍核(PVN)、外側視床下部(LHA)など、エネルギー恒常性制御や脳での糖感知を担う部位に発現している。VMNのグルコキナーゼが低血糖に対する

拮抗ホルモンの分泌に関わるなど、視床下部のグルコキナーゼはエネルギー恒常性維持に関与することが提唱されているものの、その確証は得られていない。そこで著者らは、ラット視床下部ARCのグルコキナーゼ活性を遺伝子工学的あるいは薬理的な手法により制御し、グルコース摂取量や摂餌量の変化を指標に、ARCのグルコキナーゼがグルコースとして、対する食欲やエネルギー恒常性の維持に果たす役割とグルコキナーゼの下流のシグナルを解析した。

### 結果

ラットでは絶食により視床下部の中のARCのみでグルコキナーゼ活性が増加していた。グルコキナーゼ活性化剤であるcompound A(CpdA)をラットARCに注入したところ、注入後早期の摂餌量は有意に増加した。また、アデノ随伴ウイルスを用いてARCにグルコキナーゼを過剰発現させたところ長期にわたって摂餌量と体重が増加し、ARCのグルコキナーゼのエネルギー恒常性維持への寄与が示された。CpdAをARCに注入し、グルコース添加水と通常食の両者を与えると、注入後早期にグルコース摂取量は増加したが摂餌量は変化しなかった。ARCでのグルコキナーゼの過剰発現実験でも同様の結果が得られた。通常食のみを与えると摂餌量が増加したことから、グルコキナーゼ活性化によって、グルコースに