

第40回日本神経内分泌学会学術集会
第38回日本比較内分泌学会大会

合同企画
プログラム・抄録

特別講演

10月25日(金)13:05~13:55

第1会場(1F オルブライトホール)

座長: 吉国通庸(九州大学)

「次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新天地:90年来の謎を解く」

中山敬一(九州大学・生体防御医学研究所・ヒトプロテオーム研究センター)

10月26日(土)13:00~13:50

第2会場(4F ギャラリー1)

座長: 中里雅光(宮崎大学)

「Klothoが紡いだ生命の糸を解きほぐす」

鍋島陽一(公益財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター)

合同シンポジウム

17:00~19:00 合同シンポジウム

第1会場(1F オルブライトホール)

座長: 井樋慶一(東北大学)

兵藤 晋(東京大学)

「ニューロメジンSとその関連ペプチドの生理作用について」

村上 昇(宮崎大学農学部 獣医生理学研究室)

「神経ペプチドPACAPの多彩な機能について」

塩田清二(昭和大学医学部 顕微解剖学)

「水を作ることの大切さ:サバクネズミから学んだこと」

竹井祥郎(東京大学大気海洋研究所 海洋生命科学部門 生理学分野)

「魚類におけるセシウムの動態を探る」

金子豊二(東京大学大学院 農学生命科学研究科 水族生理学研究室)

sun-rising starシンポジウム

15:30~17:00

第2会場(4F ギャラリー1)

座長：有馬 寛(名古屋大学)

浮穴和義(広島大学)

「松果体におけるニューロステロイドの生合成と生理作用」

原口省吾(早稲田大学 教育総合科学学術院、東京学芸大学 教育学部)

「脊椎動物の季節繁殖の制御機構:比較内分泌のすすめ」

吉村 崇(名古屋大学)

「マウスES細胞から視床下部・下垂体への分化と、ヒト細胞への応用」

須賀英隆(名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科)

「迷走神経を介したグレリンとGLP-1の摂食調節関連」

十枝内厚次(宮崎大学医学部 神経呼吸内分泌代謝内科)

次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新地平：90年来の謎を解く

中山敬一

九州大学・生体防御医学研究所・ヒトプロテオーム研究センター

ヒトゲノムが明らかになれば、生命の作動原理が全て明らかになるという夢が語られた時代があった。しかしヒトゲノム計画が終了してほぼ10年が経とうとしているが、生命の基本作動原理には本質的に未解明の部分が多く残されている。それは細胞活動の実行部隊がタンパク質であるからである。生命というネットワークシステムを理解する上で、タンパク質の時間・空間・量という網羅的情報がない限り、個々のノードが複雑に連結するネットワークを理解することは不可能であろう。

タンパク質を網羅的に計測する学問（プロテオミクス）には大きく分けて二つの技術がある。従来多く用いられてきた「ショットガン・プロテオミクス」はなるべく多くのタンパク質の同定に主眼を置いたものであったが、発現量の少ないものは同定されず、定量性も不十分であった。一方で、「ターゲット・プロテオミクス（MRM）」と呼ばれる技術は、感度が高く定量性に優れているものの、一度に数個のタンパク質しか解析できず、網羅的な解析に用いるには程遠いものであった。

われわれは16台の質量分析計を導入し、ターゲット・プロテオミクスを大幅に改善することによって、ヒト全タンパク質の定量という夢のプロジェクト（ヒトプロテオーム計画）に挑戦している。近年、ヒトの全リコンビナントタンパク質25,000種を試験管内で合成し、この情報を基に高速MRMで短時間に多数のタンパク質の絶対定量を可能にする技術（information-based MRM: iMRM）という方法を発明した（特許出願中）。

このiMRM法は、抗体を使用せずに数万種類のタンパク質を超高感度で絶対定量することが可能である。この方法で得られる情報量は、ウェスタンブロットティング25,000レーンに匹敵し、抗体も不要なので全てのタンパク質に対応できる夢の技術である。本講演では、iMRM法を用いて約90年前に発見されたがんにおける代謝シフト「ワールブルグ効果」の本質を解明した例を中心に紹介したい。これによって研究を革新的に進歩させると同時に、臨床検査への応用やバイオマーカー探索など、医学生物学に長足の進歩をもたらすことが期待される。

Klothoが紡いだ生命の糸を解きほぐす

鍋島陽一

公益財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター

α -Klothoは β -glycosidaseのホモログであり、腎尿細管、上皮小体、脈絡叢で主に発現しており、細胞質型、細胞膜型、分泌型として存在する。細胞質型 α -Klothoは Na^+, K^+ -ATPaseと結合する。 α -Klotho $\cdot \text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase複合体はエンドソームに蓄積しており、細胞外カルシウム濃度の低下に応答して素早く細胞表面へと移動、 Na^+, K^+ -ATPaseの細胞表面量（機能）が増大する。結果として作り出された Na^+ の濃度勾配、膜電位の変化によって腎遠位尿細管におけるカルシウムの再吸収、脈絡叢における脳脊髄液へのカルシウムの輸送、上皮小体におけるPTH分泌が誘導され、血液、脳脊髄液のカルシウム濃度が制御される。一方、細胞膜型 α -KlothoはFGF23、FGFR1と複合体を形成してビタミンD合成を負に制御しており、上記結果と併せて「 α -Klothoはカルシウム恒常性の制御因子である」と提唱した。 α -Klothoはグルクロン酸結合モチーフをもつ。また、全ての α -Klotho結合タンパク質の糖鎖は一定の割合でグルクロン酸修飾を受けており、このグルクロン酸を α -Klothoのグルクロン酸結合モチーフが認識し、特異的／選択的な結合を実現していることから「 α -Klothoはグルクロン酸を認識する新規レクチン様因子として機能している」と結論した。更に、FGF23より同定した特殊な新規O型糖鎖が α -Klothoに結合し、 α -KlothoをFGF23と結合しやすい状態へとシフトさせる機構を解明、「タンパク間相互作用における糖鎖の新たな機能」を提唱した。 μ -カルパインの顕著な活性化が α -Klotho変異マウスの多彩な老化類似症状をもたらす要因であることを見だし、阻害剤投与により多様な症状が顕著に改善することを確認した。 β -Klotho遺伝子を同定、 β -Klothoが肝臓において胆汁酸合成を負に制御する機構を解明した。次いで、 β -Klothoは Na^+, K^+ -ATPaseと複合体を形成しており、複合体への移動機構を解析している。上記の研究により α -Klotho、 β -Klothoシステムの共通性を導きだし、恒常性維持機構における位置づけ、重要性を示した。

ニューロメジンSとその関連ペプチドの生理作用について

村上 昇

宮崎大学農学部 獣医生理学研究室

これまでにオーファン受容体の内因性リガンドとして様々なペプチドが同定されてきた。我々はそのような新規ペプチドの機能探索をメインテーマとしている。新たな生理作用の発見は、生体機能に新たな解釈を与えるのみならず創薬へ発展する可能性を有している。事実、グレリンやデスアシルグレリンの作用探索で見つけた摂食促進作用や体温低下作用は我々の分野で伴侶動物の摂食低下の治療や家畜の熱中症防止などに応用されようとしている。我々のペプチド機能探索は主にラットを使用し、まず、末梢や中枢への投与後のビデオカメラによる行動解析から始まり、作用部位（オートラジオグラフィやcFos発現を用いて）の解析、循環器系、代謝系、生殖系、内分泌系、自律神経系、記憶・学習系、体温調節系、あるいは生体リズム系などへの影響への解析に進んで行く。

ニューロメジンS (NMS) は2005年にニューロメジンU (NMU) の受容体に結合するペプチドとして発見されたものであり、主に視交叉上核に局在している。その前駆体遺伝子には別のペプチドもコードされており、そのペプチドの生理機能は未だ不明である。NMSの中枢投与後には視交叉上核、室傍核、視索上核、弓状核に非常に鮮明にcFos発現が認められ、これらの神経核機能に影響を及ぼしている事が推測された。恒常暗下で自由継続リズムを示すラットにNMSを投与すると投与時刻依存的に位相変移（暗パルス型）が見られ、視交叉上核の生体時計の制御に関与している事が示唆された。弓状核ではPOMC mRNAを、室傍核ではCRH mRNAの発現を促進し、摂食抑制に作用した。また、室傍核と視索上核でのバゾプレッシンやオキシトシンの細胞に作用し、抗利尿作用や射乳作用を示した。さらに、交感神経トーンを亢進させ、体温の上昇、心拍数の増加を起こした。NMSのKOマウスは心拍数の低下と低温暴露時での体温の急降下を示した。このような多様な生理作用は一見すると関連性が無い様に思えるが、光反射、膀胱反射、吸乳反射、環境（温熱）反射などでの応答を促進していると見る事ができる。つまり、NMSやNMUは知覚神経からの入力を修飾してそれぞれの中枢部位へ伝達しているモジュレーターなのかも知れない。本講演では、このNMSの作用に加えて、まだ予備実験の段階であるが、前駆体から切り出されるもう一つのペプチドについての作用の一部を紹介する。

神経ペプチドPACAPの多彩な機能について

塩田清二

昭和大学医学部 顕微解剖学

PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide) は1989年に米国チュレーン大学の有村・宮田らによって羊の視床下部より発見された神経ペプチドである。当初は新規の視床下部ホルモンとしての機能を持つと考えられたが、その後の研究によりPACAPはホルモン、伝達物質、修飾物質あるいは栄養因子としての機能をもつことが明らかになってきた。このペプチドの最大の特徴は細胞内のcAMP上昇を強力に刺激することであり、類似ペプチドであるVIPの千倍以上も強力である。一方、PACAPは中枢・末梢神経系の他に視器、副腎、消化系（膵臓、腸管）、生殖器などの諸臓器で発現し、多種多様な機能を持っていることも分かってきた。我々は特にげっ歯類の神経系におけるPACAPの生理機能を20年前から追求してきた。その結果、PACAPには神経細胞死抑制作用、神経新生・再生作用、神経前駆（幹）細胞からグリア細胞への分化誘導作用などのあることが分かった。

PACAP KOマウスを用いた動物実験で、内在性のPACAPが神経細胞死を抑制することが分かった。また細胞内情報伝達はMAPキナーゼを介すること、さらにこのペプチドはグリア細胞を刺激してIL-6の産生を促すことなど、PACAPによる神経細胞死抑制経路の実体が明らかになってきた。PACAPの神経保護作用に係る遺伝子およびタンパク質の網羅的解析を行ったところ、新規軸索伸張関連因子（CRMP2）が同定され、この分子は神経細胞で産生されていることも分かった。ところで、PACAP受容体（PAC1-R）には10数種類のサブタイプが存在し、cAMP-protein kinase A（PKA）およびprotein kinase C（PKC）を介するシグナル伝達系が存在する。PAC1-Rはラット脳内に広く発現し、個体発生過程の極めて早期（E9.5）の神経上皮に発現する。PACAPは神経前駆（幹）細胞のPAC1-Rを介して細胞内のPKCを活性化し、グリア細胞（星状膠細胞）への分化誘導を行うと考えられる。現在、我々はPACAPのヒトへの臨床応用に向けて、霊長類におけるPACAPの神経細胞死防御と神経新生・再生に向けた基盤研究を行っている。

水を作ることの大切さ：サバクネズミから学んだこと

竹井祥郎¹、Ray Bartolo²、John Donald²、藤原広明³、上田陽一³

¹東京大・大海研・生理、²デューキン大・環境生命、³産業医大・医・生理

長く研究を続けていると、若い時に興味を持ったテーマに戻ってくるといわれる。学生時代に興味を持った「サバクネズミの不思議」を思い出させてくれたのは、共同研究者のJohn Donaldが私の研究室で行なったセミナーである。彼はそこで、「オーストラリアの砂漠に棲むマウス (*Notomys alexis*) は、絶水しても体液バランスが全く変化せず、逆に体重を増やしていく」と教えてくれた。そこでオーストラリアに行き、いろいろ工夫をして摂食量を測ったところ、絶水5日目から急に摂食量が増えることがわかった。そこで食欲調節ホルモンの変化を調べると、絶水5日目には全ての食欲促進系が活性化され、抑制系が不活性化されていた。すなわち、食欲促進ホルモンである血漿グレリン濃度や視床下部のNPY, MCH, オレキシン遺伝子の発現が上昇し、食欲抑制ホルモンである血漿レプチン濃度や視床下部のMSH, CRH遺伝子の発現が減少していた。このように、*Notomys*は絶水により食欲を亢進させ、多くの栄養素を代謝して水を作っていることがわかった。そこで不思議だったのは、絶水により貯めていた脂肪が無くなったのに、体重が増えてきたことである。そこで肝臓のグリコーゲン量を調べたところ、絶水が長引くとグリコーゲン合成酵素遺伝子の発現が上昇し、貯蔵量が次第に増加することがわかった。代謝基質が脂肪から糖に変化するのには、脂質代謝は多くの酸素を必要とするため湿度が10%以下では呼吸により逆に水を失うが、糖代謝ではそれが無いためである。この代謝基質のスイッチングはコルチコステロンがトリガーしていると考えられるが、通常のマウス (*Mus*) では見られないため、この能力こそが*Notomys*が砂漠に適応できた鍵なのかもしれない。これまで体液調節の研究は水の損失を抑える機構に注目が集まっていたが、今後は水を作る機構にも目を向けなければならないと考えている。

魚類におけるセシウムの動態を探る

金子豊二

東京大・院農・水圏生物科学

セシウム (Cs) は生物を構成する元素ではないが、ひとたび体内に取り込まれると同じアルカリ金属に属するカリウム (K) と同じような挙動を示す。従って、Csの体内における動態を知るにはKの取り込みと排出のメカニズムを理解する必要がある。海水魚・淡水魚を問わず、血液浸透圧は海水のおよそ1/3 に保たれている。そのため、海水魚では体内の水が体外に流失し、逆に体外の塩類が体内に流入することで、血液浸透圧が高くなる傾向にある。これに対処するため、海水魚は海水を飲むことで不足する水を補う。しかし塩分濃度の高い海水を飲んでもそのままでは腸で水を吸収することはできず、水の吸収に先立ち、飲んだ海水の浸透圧を低下させる必要がある。そのため、海水中の1価イオン (Na^+ , Cl^- , K^+) を腸上皮で体内に吸収し、さらに2価イオン (Ca^{2+} , Mg^{2+}) を炭酸塩として沈殿させることで塩類を取り除く。その結果、飲んだ海水の浸透圧が血液よりわずかに低くなり、その浸透圧差によって水が腸管内から体内側に移動する。一方、過剰な塩類は鰓の塩類細胞から排出される。海水魚の塩類細胞が Na^+ と Cl^- を排出することは古くから知られているが、我々の研究グループは塩類細胞が Na^+ と Cl^- に加え、 K^+ や Cs^+ も排出することを明らかにした。

海水魚が Cs^+ に汚染される主な経路は摂餌と飲水であると考えられるが、環境水中の放射性 Cs^+ 濃度が極めて低いレベルに戻った現時点では摂餌が主な汚染経路である。摂餌や飲水により腸管内に入った Cs^+ は K^+ と同じ経路で体内に取り込まれるが、その取り込みは淡水魚よりも海水魚で大きい。体内外の Cs^+ 濃度が平衡状態に達すると、取り込まれたのと同じ量の Cs^+ が排出されるが、その主な排出経路は海水魚の場合、鰓の塩類細胞である。 K^+ の入替り速度が低い淡水魚では、放射性Csの生物学的半減期は海水魚よりも長くなる。今後、魚体内における K^+ や Cs^+ の動態をより深く理解することで、除染の効率を高める技術の開発につながるものと期待される。

松果体におけるニューロステロイドの生合成と生理作用

原口省吾^{1,2}、原桜子¹、産賀崇由¹、三田雅敏²、筒井和義¹

¹早稲田大・教育総合科学学術院・統合脳科学、²東京学芸大・教育・生命科学分野

脳が独自に合成するステロイドをニューロステロイドと呼ぶ。これまで、脳におけるニューロステロイド合成はニューロンやグリア細胞により行われると考えられてきた¹⁻⁶⁾。しかし、最近の我々の研究により、脳の近傍に存在する内分泌器官である松果体が脳よりも活発にニューロステロイドを合成していることが明らかになった^{7,8)}。

我々はウズラを用いて松果体のニューロステロイド合成経路を解析した。生化学的な解析により、ステロイド合成の起点となるプレグネノロンがコレステロールから合成されることがわかった⁸⁾。さらに、一連の解析により、松果体ではプレグネノロン、7 α -ヒドロキシプレグネノロン、プロゲステロン、アロプレグナノロン、テストステロン、エストラジオールなどの様々なニューロステロイドが生合成されることがわかった⁸⁾。

次に、ウズラの松果体で合成される主要なニューロステロイドを同定した。松果体に³H標識プレグネノロンを加えインキュベーションした結果、アロプレグナノロンと7 α -ヒドロキシプレグネノロンが松果体で活発に合成・分泌される主要なニューロステロイドであることがわかった⁸⁾。さらに、松果体のアロプレグナノロンと7 α -ヒドロキシプレグネノロンの合成・分泌は出生直後の時期において高いことがわかった^{7,8)}。

以上の生化学的な解析結果をもとに、我々は松果体の主要なニューロステロイドであるアロプレグナノロンの生理作用を解析した。ウズラの雛の松果体を除去すると小脳のプルキンエ細胞数が減少するが、このプルキンエ細胞数の減少はアロプレグナノロン投与により抑制された⁸⁾。さらに、アロプレグナノロンはプルキンエ細胞においてアポトーシス誘導因子であるカスパーゼ3の発現を抑制することにより、プルキンエ細胞の細胞死を防ぐことがわかった⁸⁾。

【参考文献】

- 1) Ukena, K. et al. (1998). *Endocrinology* **139**, 137-147.
- 2) Sakamoto, H. et al. (2001). *J. Neurosci.* **21**, 6221-6232.
- 3) Matsunaga, M. et al. (2004). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**, 17282-17287.
- 4) Tsutsui, K. et al. (2008). *J. Neurosci.* **28**, 2158-2167.
- 5) Tsutsui, K. (2008). *Endocrinology* **149**, 2757-2761 (Review).
- 6) Tsutsui, K. (2008). *Mol. Neurobiol.* **37**, 116-125 (Review).
- 7) Hatori, M. et al. (2011). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108**, 4864-4869.
- 8) Haraguchi, S. et al. (2012). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **109**, 21110-21115.

脊椎動物の季節繁殖の制御機構：比較内分泌学のすすめ

吉村 崇

名古屋大・トランスフォーマティブ生命分子研究所（WPI-ITbM）

熱帯以外の地域に生息する多くの動物は、餌が豊富で温暖な時期に子孫が成長できるように季節繁殖を行う。なかでも鳥類は空を飛ぶため、生殖腺の大きさを劇的に変化させるなど、特に洗練された季節適応能力を持つ。雄では日照時間（日長）が長くなると精巣重量が2週間で100倍以上も大きくなる。季節繁殖の中樞は視床下部内側基底部（mediobasal hypothalamus：MBH）に存在すると考えられていたため、ウズラのMBHにおいて長日刺激によって発現誘導を受ける遺伝子を探索し、鍵遺伝子*DIO2*を同定した¹⁾。*DIO2*遺伝子は低活性型の甲状腺ホルモン、サイロキシン（ T_4 ）を局所的に活性型のトリイオドサイロニン（ T_3 ）に変換する甲状腺ホルモン活性化酵素をコードしていた。つまり長日条件下では、視床下部で甲状腺ホルモンが局所的に活性化されることが、繁殖活動の開始に重要である。また機能ゲノミクスにより、長日刺激によって下垂体隆起葉（pars tuberalis）で産生される甲状腺刺激ホルモン（TSH）が視床下部に作用し*DIO2*の発現を制御することを明らかにした²⁾。TSHは下垂体前葉から分泌され、甲状腺に作用するホルモンとして知られていたが、下垂体隆起葉で産生され、脳に作用する場合は、「春告げホルモン」という全く異なる機能を持つことが明らかになった^{2,3)}。魚類の多くも季節繁殖を行い、甲状腺ホルモンが季節繁殖の制御に関与することが知られていたが、解剖学的に下垂体隆起葉は存在しない。我々は最近、サクラマスを用いて、下垂体隆起葉に代わる季節繁殖の中樞を探索し、魚類に特有の器官である血管嚢が季節センサーとして機能していることを示した⁴⁾。本講演では脊椎動物の季節繁殖の制御機構の進化について考察したい。

【参考文献】

- 1) Yoshimura, T. et al. (2003). *Nature* **426**, 178-181.
- 2) Nakao, N. et al. (2008). *Nature* **452**, 317-322.
- 3) Ono, H. et al. (2008). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 18238-18242.
- 4) Nakane, Y. et al. (2013). *Nature Communications* **4**, 2108.

マウスES細胞から視床下部・下垂体への分化と、ヒト細胞への応用

須賀英隆

名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科

多能性幹細胞が広く生物学・医学に貢献することになったきっかけは、マウスES細胞の樹立によるころが大きい。マウスES細胞は多能性幹細胞の特性の解析対象として、また、遺伝子機能解析のツールとして、現在まで多大な貢献をしてきている。多能性幹細胞の性質として、無限の自己複製能と、全種類の体細胞へ分化する能力とを持つことが挙げられる。それゆえ、医学的に有用な細胞を試験管内で産生する材料としても注目されている。

近年、体性幹細胞やES細胞、iPS細胞を用いた発生・再生研究が精力的に行われる中、理化学研究所、発生・再生科学総合研究センターの笹井芳樹グループディレクターらが、無血清凝集浮遊培養法（SFEBq法）という、ES細胞から神経組織を効率良く分化させる方法を開発した。SFEBq法では、ES細胞由来の前駆細胞間で自発的な相互作用が生まれ、組織全体で高度な形態形成が引き起こされる自己組織化という現象が観察されている。この方法を用いて、研究グループでは、マウスES細胞からAVP細胞を分化させることに成功した。我々のグループでは、この技術を当初より導入し、理研との共同研究で基礎研究を進展させてきている。

また、同じく理研・名大との共同研究で、マウスES細胞から下垂体原基であるラトケ嚢様組織を誘導することに成功した。生体においてラトケ嚢は、視床下部神経組織と口腔外胚葉組織とが相互作用した結果形成されるが、ES細胞から誘導した細胞塊においても同様に、視床下部様組織と口腔外胚葉様組織とが作用しあってラトケ嚢様組織を形成することを確認した。これは器官形成のモデルとも言うことができ、多種類の細胞が複雑な立体構造をもち、細胞間の連鎖的な相互作用の結果として生み出される器官や臓器も、試験管内で形成可能であることを示している。

今後の展開としては、基礎的追究と、応用法拡大の2方向が考えられる。基礎研究では例えば、器官の形づくりプログラムがどこまで細胞自身に書込まれているのか、その自律性に興味を持たれる。一方で、応用研究では、ヒトiPS細胞を用いた疾患研究や再生医療への取り組みが挙げられる。ヒトへの再生医療が達成できれば、生理的なホルモン分泌動態の回復が期待されることから、QOLの高い安全な医療となる可能性を秘めている。現在までの到達点および問題点と、今後の取り組みについて概説する。

迷走神経を介したグレリンとGLP-1の摂食調節連関

十枝内厚次、Waise TM Zaved、中里雅光

宮崎大学医学部 神経呼吸内分泌代謝内科

摂食は、消化管から分泌される摂食亢進物質と抑制物質の相互作用により、複雑かつ巧妙に調節されている。我々は、グレリンが、迷走神経求心路を介して中枢性の摂食調節に機能することを明らかにした。消化管内分泌細胞はコレシストキニン、ペプチドYY、GLP-1等の摂食抑制ペプチドを産生する。これら消化管由来の摂食調節ペプチドの受容体は、迷走神経節神経細胞で合成されて、末梢方向に軸索輸送されている。そのペプチドは、受容体に結合後、迷走神経の電気活動を刺激もしくは抑制して孤束核に情報を伝える。我々は、摂食亢進に機能するグレリンと摂食抑制に機能するGLP-1との迷走神経を介する摂食調節連関について解析を行った。ラットにGLP-1投与30分前にグレリンを静脈内投与すると、GLP-1の摂食抑制作用は消失し、グレリンの摂食亢進作用のみが観察された。また12時間絶食後のラットにグレリン投与30分前にGLP-1を静脈内投与すると、グレリンの摂食亢進作用は消失し、GLP-1の摂食抑制作用のみが観察された。グレリンとGLP-1の受容体は、迷走神経節神経細胞で合成され、一部共存していた。神経活性化の指標であるFos蛋白は、グレリン投与により、視床下部弓状核のFos発現を増大させたが、GLP-1の前投与は、このFos発現を抑制した。一方GLP-1投与は、孤束核のFos発現を増大させるが、グレリンの前投与は、このFos発現を抑制した。これらの相互抑制作用は、60分後の投与では消失することから、時間依存的な機能であった。逆行トレーサーを使った実験により、迷走神経節神経細胞の中に胃と小腸の神経両方から情報を受け取る細胞が同定され、多くがグレリン受容体とGLP-1受容体を発現していた。グレリンとGLP-1は単離迷走神経節神経細胞のカルシウム応答を相互に抑制することから、グレリンとGLP-1は、相互に関連して摂食の末梢情報を中枢に伝達していると考えられる。我々は、迷走神経を介した摂食調節システムについて、迷走神経節神経細胞の電気的特性とカルシウム応答等の細胞生理学的解析と迷走神経細胞の遺伝子発現解析、また現在行っているヒトを対象とした研究について我々の最近の知見を報告する。