

# 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ニューロンと呼ばれる血糖値センサーがあり、血糖値の変動を常時モニターしています。これらの細胞は視床下部や脳幹などに位置しており、グルコース濃度の増減に応じて神経活動を変化させ、神経伝達物質を放出します。血糖値が上昇したときには、インスリン分泌や感受性を高めて血糖値を下げ、逆に低下したときには、グルカゴンやアドレナリンなどの分泌を促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（Nature Communications 2021, Diabetes 2025 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、糖尿病などの代謝疾患を引き起こす要因となります。また、低血糖時に体が動かなくなる現象（運動抑制）も、脳がエネルギー消費を最小限に抑えようとする重要な防御反応の一つであると考えられます。我々は、血糖調節を司る脳内ネットワークとその分子基盤を解明し、糖尿病の革新的な治療法開発を目指しています。

#### 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, IJMS 2025 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した（Molecular Metabolism 2021 など）。また、うつ病などの精神的ストレスが糖尿病のリスクを増加させることも良く知られています。私たちは視床下部だけではなく脳全体をターゲットにして、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	三輪 宏美 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
大学院学生 (博士課程)	Samson Ngurari	I
大学院学生 (博士課程)	牛 子威	II
大学院学生 (博士課程)	李 昌文	II, III
大学院学生 (博士課程)	石本 太我	III
大学院学生 (博士課程)	何 勁梟	I
大学院学生 (博士課程)	河野 達哉 脳神経外科学 (本籍)	I

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

#### 【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. Abe T, Xu S, Sugiura Y, Arima Y, Hayasaka T, Lee ML, Ishimoto T, Araki Y, Ngurari S, Niu Z, Iijima N, Diano S, **Toda C**\*. Hypothalamic Prostaglandins Facilitate Recovery From Severe Hypoglycemia but Exacerbate Recurrent Hypoglycemia in Mice. *Diabetes*, 74(12):2390-2404, 2025
2. Abe T, Ishimoto T, Araki Y, Niu Z, Li C, He J, Ngurari S, **Toda C**\*. Suppression of Cytosolic Phospholipase A2 in the Ventromedial Hypothalamus Induces Hyperphagia and Obesity in Male Mice. *Int J Mol Sci*. 26(15):7532, 2025
3. Lee ML, Chang CP, **Toda C**, Nemoto T, Enoki R. Body temperature regulates glucose metabolism and torpid behavior. *Nat Commun*. 16(1):6278, 2025
4. Sato M, Torigoe D, Kinoshita Y, Cyuman M, **Toda C**\*, Sato M, Ikeda K, Kadomatsu T, Horiguchi H, Morinaga J, Fukami H, Sugizaki T, Miyata K, Kusaba R, Okadome Y, Matsunaga E, Node K, Oike Y. Long-term intake of Tamogi-take mushroom (*Pleurotus cornucopiae*) mitigates age-related cardiovascular dysfunction and extends healthy life expectancy. *NPJ Aging*., 11(1):1. 2025
5. Hirai A, **Toda C**, Yohannes YB, Collins N, Tamba M, Nomiyama K, Eguchi A, Hoshi N, Hirano T, Nakayama SMM, Ishizuka M, Ikenaka Y. Role of brain monoamines in acetamiprid-induced anxiety-like behavior. *Toxicology*. 505:153839, 2024
6. Abe T, **Toda C**\*. Hyperglycemic Clamp and Hypoglycemic Clamp in Conscious Mice. *J Vis Exp*. (203), 2024
7. 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
8. 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

9. 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
10. 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, Fougère 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

【和文著書】

1. 石本太我, 戸田知得, 精神疾患と代謝制御研究における深部小脳核の現状 日本薬理学雑誌 161 巻 2 号 92-95, 2025
2. 阿部高志, 戸田知得, 末梢組織の糖代謝調節にかかわる視床下部の分子シグナル 実験医学増刊 41, 3264-3270, 2023
3. 戸田知得, 食欲を抑制する脳内メカニズム. 実験医学 40, 3064-3070, 2022