

〈はしがき〉

ニューロメジン U (NMU) は、1985 年に豚の脊髄から精製された。当初、NMU の生理学的作用は、血管、子宮、消化管の平滑筋収縮のみが知られていた。しかし、近年 NMU のレセプターが発見されたことによって、NMU の他の生理学的活性に対する関心が高まっている。G タンパク共役型受容体 F3(GPR66)及び F4 は NMU に対する同族のレセプターであることが確認されており、F3 及び F4 はそれぞれ NMU1R、NMU2R と命名された。NMU1R と NMU2R の組織分布はかなり異なる。NMU1R が腸管、精巣、睪臓、子宮、肺、腎臓など、末梢組織の広範囲に存在している一方、NMU2R の発現は室傍核、視床下部の第 3 脳室辺縁部、海馬の CA1 領域、脊髄など脳の一部に限られている。これら中枢での分布は、NMU が中枢において役割を担っていることを示している。

著者らは以前、NMU の脳室内投与が摂食量、体重を減少させ、逆に自発運動活性、体温、熱産生、ストレス反応を亢進させることから、NMU が強力な内在性異化シグナル伝達物質である可能性を示した。しかし、その他の生理作用については殆ど不明である。そこで、本研究においては NMU 遺伝子欠損マウス (NMU-KO マウス) 及び野生型マウスを比較することで、NMU の熱や痛みなどにへの侵害受容反射機構と生体リズム機構への関与について検討した。

まず、熱や痛みに対する侵害受容反射は NMU KO マウスにおいて弱いことを示した。このことは内因性 NMU が痛みや熱への反射において重要な役割を果たしている可能性を示唆している。逆に、野生型マウスに対する NMU の脳室内投与ではこれらの侵害受容反射は投与量依存性に増強された。従って、NMU は中枢神経系において侵害受容反射の調節を行っていると考えられる。また、NMU に対する免疫組織化学的分析により、視交叉上核 (SCN) において NMU が発現していることが確認された。発現は腹外側亜領域に選択的に集中しており、血管作動性腸ペプチドと同様の分布を示した。2 つの NMU レセプター (NMU-R1、NMU-R2) もまた SCN に発現していた。SCN における NMU-R1 mRNA レベルは恒常暗下で概日周期に従って変動しており、明期相当時刻に高く、暗期相当時刻に低いことが判明した。次に NMU による SCN 細胞の活性化について調べた。NMU の脳室内投与は SCN 細胞における Fos 蛋白質の発現を誘導したが、生理食塩水ではそのような効果は無かった。Fos は、背内側領域より腹外側領域に選択的に発現していた。さらに、恒常暗下で自由継続リズムを示しているラットへの NMU の脳室内投与は、自発運動活性の概日周期を投与時刻依存性に変位させたが、周期の長さには影響を及ぼさなかった。CT0 での NMU 投与は位相を後退させたが、CT6 での投与は位相を前進させた。次に、NMU 脳室内投与によって SCN での転写遺伝子 mRNA の発現について検討を行った。定量的 RT-PCR による分析において、*c-fos*、*NGF1-A*、*NGF1-B*、*JunB* などの発現の増加が認められた。本研究において、SCN における NMU 及び NMU レセプターの局在、24 時間周期での NMU 発現パターン、NMU によって SCN で Fos 発現が誘導されていることが判明

したが、これらの結果は NMU が SCN の生体時計機能と深く結びついていることを示しており、もしそうであるならば、NMU の作用はオートクラインもしくはパラクラインであると予想される。以上のように、今回の研究で、NMU が侵害受容反射機構や生体時計に対して重要な役割を演じていることが判明した。

これらの研究を支援して頂いた文部科学省の科学研究費助成に心から深謝する。

研究組織

研究代表者：中原桂子 宮崎大学農学部准教授

交付決定額

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	2,200,000 円	0	2,200,000 円
平成19年度	1,300,000 円	390,000 円	1,690,000 円
総計	3,500,000 円	390,000 円	3,890,000 円

研究発表

(1) 雑誌論文

1. K Nakahara, M Nakagawa, Y Baba, M Sato, K Toshinai, Y Date, M Nakazato, M Kojima, M Miyazato, H Kaiya, H Hosoda, K Kangawa and N Murakami
Maternal ghrelin plays an important role in fetal development during pregnancy
Endocrinology 147(3):1333-1342, 2006 IPF 5.2
2. S Shousha, K Nakahara, M Sato, K Mori, M Miyazato, K Kangawa and N Murakami
Effect of neuromedin S on feeding regulation in the Japanese quail
Neuroscience Letters 91:87-90,2006 IPF 2.1
3. M Sato, K Nakahara, S Goto, H Kaiya, M Miyazato, Y Date, M Nakazato, K Kangawa† and N Murakami
Effects of ghrelin and des-acylghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord
Biochemical and Biophysical Research Communications 350:598-603,2006 IPF 3.2
4. T.Ida, M.Miyazato, K.Naganobu, K.Nakahara, M.Sato, S.Rin, H.Kaiya, N.Murakami*
K.Kangawa
Feline ghrelin: peptide purification, cDNA cloning and biological activity
Domestic Animal Endocrinology in press 32(2):93-105,2007
5. M. Sato, K. Nakahara, M. Kojima, M.Miyazato, K.Kangawa and N.Murakami

Regulation of GH secretagogue receptor (GHS-R) gene expression in the rat nodose ganglion
Journal of Endocrinology 194:1-7,2007

6. Saad Shousha, Keiko Nakahara, Testuo Nasu Takumi Sakamoto and Noboro Murakami¹
 Effect of glucagon-like peptide-1 and -2 on regulation of food intake, body temperature and locomotor activity in the Japanese quail
Neuroscience Letters 415(2):102-107,2007

7. T.Katayama, S.Shimamoto, H.Oda, K.Nkahara, K.Kangawa, N.Murakami:
 Glucagon receptor expression and glucagon stimulation of ghrelin secretion in rat stomach.
Biochemical and Biophysical Research Communications 357(4):865-870,2007

8. T. Sakamoto, K. Nakahara, K. Mori, M. Miyazato, K. Kangawa, H. Samejima and N. Murakami
 Neuromedin S is involved in antidiuretic action in rats
Biochemical and Biophysical Research Communications 361:457-461,2007

(2) 学会発表

1	グレリン分子の多様性と生理活性	日本畜産学会第106回大会企画シンポジウム (福岡)	2006年3月	村上 昇、 中原桂子、 井田隆徳、 寒川賢治
2	Effects of ghrelin and des-acylghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord.	21世紀COE国際シンポジウム miyazaki	2006年8月29日	Shintaro Goto, Miho Sato, Keiko Nakahara, Hiroyuki Kaiya, Mikiya Miyazato, Kenji Kangawa Noboru Murakami
3	新たに発見した自然発症肥満、糖尿病マウス"daruma"の特徴について	第142回日本獣医学会 秋季大会 (山口)	2006年9月22日	佐々木 睦、 中原桂子、 岩永智江、 村上 昇
4	ニューロメジンSの心臓機能に及ぼす効果	第142回日本獣医学会 秋季大会 (山口)	2006年9月22日	坂本拓巳、 中原桂子、 児島将康、 寒川賢治、 村上 昇

5	ニューロメジンSの視交叉上核および視索上核のホルモン分泌細胞への作用	第142回日本獣医学会 秋季大会 (山口)	2006年9月22日	守 泰広、 中原桂子、 寒川賢治、 村上 昇
6	ラットの胎児期過体重および幼児期過体重が成熟後の高脂肪食摂取による肥満に及ぼす影響	第142回日本獣医学会 秋季大会 (山口)	2006年9月22日	村上 昇、 西郷みづほ、 中村潤子、 寒川賢治、 中原桂子
7	Effects of running wheel deprivation on food consumption and corticosterone secretion in rats	Society for Neuroscience 36th Annual Meeting (アトランタ)	2006年10月17日	M. Bannai, K. Nakahara, M. Takahashi, N. Murakami
8	新規摂食関連ペプチドを用いた摂食機構の解析	第143回日本獣医学会 春季大会 (筑波) 生理・生化学分科会 シンポジウム	2007年4月5日	村上 昇、 中原桂子、 寒川賢治
9	グレリンによる新生児視床下部ニューロンの増殖作用	第144回日本獣医学会 秋季大会 (北海道、江別)	2007年9月3日	井上賀之 中原桂子 岩永智江 村上 昇
10	突然変異性肥満マウス"daruma"の肥満関連遺伝子発現の解析	第144回日本獣医学会 秋季大会 (北海道、江別)	2007年9月3日	山本 優 中原桂子 中村潤子 村上 昇
11	ガストリンおよびソマトスタチンのグレリン分泌に与える影響	第144回日本獣医学会 秋季大会 (北海道、江別)	2007年9月3日	福元 香 中原桂子 村上 昇
12	ラット胃のグレリン産生におけるグルカゴンの役割について	第144回日本獣医学会 秋季大会 (北海道、江別)	2007年9月3日	片山哲郎 島本正平 尾田英之 中原桂子 村上 昇
13	VOLUNTARY AND REINFORCED WHEEL RUNNING IN MICE: CONTRIBUTION OF VMH	Society for Neuroscience 37th Annual Meeting (San Diego)	2007年11月4日	Makoto Bannai, Keiko Nakahara, Noboru Murakami, Michio Takahashi

(3) 図書

村上 昇, 中原桂子, 「グレリン、ニューロメジンU」 先端医学社 「キーワード精神 第4版」

p 166-168, 2007 神庭重信他 編集

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

出願番号：特願 2007-046110

出願年月日 平成 19 年 2 月 26 日出願

発明の名称：内臓脂肪型肥満と糖尿病を発症するマウス

発明者（所属） 村上 昇（宮崎大）、中原桂子（宮崎大）

発明名称 **Mouse developing visceral fat type obesity and diabetes**

出願年月日 2007 年 8 月 17 日

出願国 アメリカ

出願番号 11/889 : 593

発明者（所属） 村上 昇（宮崎大）、中原桂子（宮崎大）