

学 位 論 文 要 旨

博士課程 Ⓜ・乙	第 66 号	氏 名	延生 卓也
<p>[論文題名]</p> <p>神経ペプチドSはラットの交感神経を亢進して行動量や体温を増加させる Neuropeptide S increases motor activity and thermogenesis in the rat through sympathetic activation Neuropeptides 65: 21-27 2017. (doi: 10.1016/j.npep.2017.04.005.)</p> <p>[要 旨]</p> <p>生体内には、受容体は同定されていても、そのリガンドが発見されていないものが未だ数多く存在する。そのような受容体はオーファン受容体（孤児受容体）と言われている。著者はオーファン受容体の内因性リガンドとして発見された幾つかのペプチドの生理機能の解析を行ってきた。その一つが、オーファン受容体 GPR154 の内因性リガンドとして発見されたニューロペプチドS（以後NPSと略）の機能解析である。NPSは20個のアミノ酸からなるペプチドで、NPS mRNAは青斑核近傍に、またその受容体 mRNAは脳の全域に発現することが報告されている。このような受容体の分布からNPSが幅広い生理機能に関与していることが予想され、ラットやマウスでの投与実験において、覚醒作用、抗不安作用、摂食抑制作用、あるいは視床下部一下垂体-副腎軸の活性化作用などが示された。著者は、まず、NPS脳室内投与による体温への影響を調べた。その結果、NPS投与後10分以内に背部体表温度と直腸温度の有意な上昇が観察され、その上昇はいずれも約60分持続した。さらにNPSの脳室内投与は、エネルギー消費量および自発運動量を有意に上昇させた。次に、これらの作用が、NPSによる交感神経系の亢進作用によるものか否かを検討するため、交感神経遮断薬のTimolol（アドレナリンβ1-β2受容体非選択的遮断薬）を前投与し、NPSによる体表体温の上昇が阻止されるか否かを調べた。その結果、Timololの前投与は、NPSの脳室内投与によって誘発される体表温度の上昇を完全に阻止した。さらに、NPSの脳室内投与は、血中アドレナリン濃度を有意に上昇させた。これらの結果より、NPSの脳室内投与は交感神経系のトーンを上昇させ、体温やエネルギー消費量を増加させると推測された。次に、視床下部、脳幹、海馬、大脳皮質、および嗅球のNPS受容体 mRNA発現量を、明期と暗期で測定したところ、NPS受容体 mRNA発現は視床下部において最も高く、その視床下部における発現量には明期と暗期の間に有意な差があることが判明した。そこで日内変動の有無をさらに詳細に調べるため、NPS受容体 mRNAおよびNPS mRNAの発現量を4時間毎に測定した。その結果、いずれのmRNA発現においても、暗期にピークを有する日内変動が認められた。このように、NPS、NPS受容体両方のmRNAの発現がラットの活動期に高い発現を示</p>			

したことより、NPS-NPS 受容体系は暗期活動期の交感神経トーンの亢進に寄与しているのではないかと考えられた。この推測を証明するために、NPS 受容体アンタゴニストである SHA68 を暗期開始 1 時間後に脳室内投与し、その後の体表温度を測定した。その結果、暗期の体温上昇は NPS 受容体アンタゴニストの投与によって阻止された。つまり、内因性 NPS は活動期の体温上昇に関与していることが証明された。

以上の結果、内因性の NPS-NPS 受容体系はラットの暗期活動期における交感神経系のトーンを上昇させ、体温、行動、エネルギー消費などを促進していることが示唆された。

備考 論文要旨は、和文にあつては 2, 000 字程度、英文にあつては 1, 200 語程度とする。