

## 学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第 <b>65</b> 号	氏 名	宇藤山 麻衣子
[論文題名]			
Role of the neural pathway from hindbrain to hypothalamus in the regulation of energy homeostasis in rats 延髄－視床下部の神経路遮断ラットを用いたエネルギー代謝調節機構の解明 Neuroscience letters 614(2016)83-88 doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.005			
[要 旨]			
<p>生体がエネルギー恒常性を維持し、一定の体重を保つためには、末梢の摂食や代謝関連情報が効率よく脳に伝達される必要がある。摂食調節ホルモンの多くは、末梢組織から血行性に中枢に到達し、脳内受容体と結合することで情報を伝達しているが、空腹や満腹シグナルとして機能する一部の消化管ホルモンは、迷走神経を介してダイレクトに中枢へ情報を伝達することが近年明らかになってきている。迷走神経は、消化管運動や胃酸分泌等に機能する遠心線維と消化管の伸展刺激、pH の変化、さらには摂食調節ホルモンの受容体を有する求心線維からなっており、横隔膜以下の消化管の粘膜および粘膜下に分布する迷走神経の約 90%が求心線維からなることも知られている。迷走神経求心路は延髄孤束核に入力した後ニューロンを替え、さまざまな情報を中枢に伝達することから、孤束核から摂食中枢である視床下部への神経路は、摂食調節およびエネルギー恒常性維持に関し極めて重要な神経路であると考えられる。</p> <p>私たちは、延髄－視床下部神経路のエネルギー恒常性維持に関する役割を明らかにするために、同経路を遮断したラット（中脳切断ラット）を用いて、エネルギー代謝調節への影響について検討した。8～10 週齢の Wistar 雄性ラットを用い、ラムダ縫合から 1 mm 前、中央より左右 0.5 mm の位置にブレードを挿入し、神経束を切断した中脳切断ラットを作製した。同ラットは対照群に比べ術後 2 週目から摂餌量の顕著な増加に伴い体重も増加し、過食による肥満を呈した。さらに術後 16-18 週で実施したグルコース負荷試験において、グルコース腹腔内投与 30 分から 120 分の血糖値が対照群に比べ有意に上昇しており、インスリン負荷試験においてもインスリン投与 90 分の血糖値は対照群に比べも有意に高いという結果を得た。これらの結果より中脳切断ラットでは耐糖能障害およびインスリン感受性低下を呈することが明らかになった。また空腹時血糖は中脳切断ラットと対照群間で有意な差はなかったが、中脳切断ラットでは高インスリン血症を呈しており、インスリン抵抗性の状態にあることも示唆された。血中レプチン濃度は中脳切断ラットで有意に上昇している一方で、視床下部のレプチン受容体である ObRb</p>			

の mRNA レベルが有意に減少していた。また、術後 20 週での視床下部摂食調節関連因子の mRNA 発現量を検討したところ、摂食亢進因子であるニューロペプチド Y (NPY) およびアグーチ関連ペプチド (AgRP) には中脳切断ラットと対照群の間に有意差はなかったが、摂食抑制因子であるプロオピオメラノコルチン (POMC) およびコカイン・アンフェタミン調節転写産物 (CART) の中脳切断ラットでの mRNA レベルは有意に減少していた。

以上の結果から、延髄-視床下部神経路を遮断した中脳切断ラットは、過食による肥満、耐糖能障害、レプチンおよびインスリン抵抗性を呈することが確認された。レプチン抵抗性の機序については未だ明確になっていないが、本研究の結果から中脳切断ラットでは視床下部 ObRb 発現量が低下しており、POMC や CART の発現調節にもレプチン抵抗性の影響が及んでいる可能性もある。

本研究により、神経経路を介した摂食・エネルギー代謝調節に関する情報伝達は、生体の恒常性維持に不可欠であり、肥満やそれを基盤とするメタボリック症候群の病態解明の観点からも重要であることが示唆された。今後、神経経路を介した末梢から中枢への情報伝達機構を分子レベルで明らかにすることにより、肥満やメタボリック症候群の発症メカニズムの解明、さらにはこれらの発症予防や治療につながる標的分子の同定につながる可能性がある。

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。