

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：花田 礼子

所属機関名・部局名・職名：大分大学・医学部・神経生理学講座

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

摂食関連神経ペプチドの脳内高次機能における役割の解明

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：疋田 貴俊 (研究室名：高次脳機能学研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。

【背景および目的】

本研究ではエネルギー代謝調節機構に関与する神経ペプチドに着目し、その新たな作用として、脳内高次機能における生理作用の解明を目指している。具体的には Neuromedin U (NMU) ならびに Neuromedin S (NMS)、新規分泌因子 Neurosecretory peptide GL(NPGL)や Neurosecretory peptide GM (NPGM)に焦点を当て、それぞれの遺伝子欠損マウス (KO マウス)を作製し、その生理機能の解析を進めている。

NMU は 1985 年に同定された生理活性ペプチドであり、現在までに我々は NMU が恒常性調節機構としての摂食・エネルギー代謝調節のみならず、自律神経系の調節、中枢性骨量調節、睡眠・覚醒等サーカディアンリズムの調節ならびに末梢組織における炎症反応の制御に関与することを見出ししてきた ([Peptides 2018,99:134](#), [Nat.Med 2007,13:1234](#), [J Exp Med 2005, Nat.Med 2004,10:1067](#), [BBRC 2004,323:615](#), [BBRC 2004,318:156](#), [BBRC 2001,289:225](#), [BBRC 2000,277:191](#))。さらに 2005 年、NMU 受容体に対するその他の内因性リガンドとしてニューロメジン S (NMS)が同定され ([EMBOJ. 2005](#))、NMS が NMU と同様の作用を有することが報告されてきた。さらに近年、NMU システムが自然免疫 Th2 経路の主要なメディエーターであることが明らかとなり、免疫分野においても注目されている ([Nature 2017](#))。以前から脳内 NMU システムが脳内高次機能に関与していることが報告されているが、その詳細は未だ不明であるため、本研究では NMU システムの脳内高次機能における役割について、行動生理学実験を中心に解析を進めている。

さらに本研究では、摂食・エネルギー代謝調節機構に関与する神経ペプチド、NPGL、NPGM の生理機能の解析も行っている。NPGL、NPGM の両遺伝子を欠損させたマウス (NPGL/NPGM KO) を作製し、NPGL/NPGM システムのエネルギー恒常性調節機構に関する詳細な生理機能や分子メカニズムの解析を進めている。また、NPGL/NPGM は脳内高次機能に関与する脳部位に発現や神経線維の投射を認めるものの、脳内高次機能に関する生理機能解析はほとんどおこなわれていないため、NPGL/NPGM の脳内高次機能に関する新たな生理機能も解析を進めている。

以上のように、本研究では、高次脳機能、行動生理学、神経回路機構研究を専門とし、これらの解析を行うための測定装置や解析手法を有する蛋白質研究所・疋田貴俊教授との共同研究にて、NMU/NMS KO、NPGL/NPGM KO マウスを用いた生理機能解析をおこない、それぞれの神経ペプチドのエネルギー恒常性調節機構や脳内高次機能に関わる新たな生理機能や分子メカニズムを明らかにする計画である。

【方法と結果】

PTSD 病態モデルにおいて、NMU/NMS dKO マウスではストレス脆弱性を認めた。本年度は、ストレス負荷前後において野生型マウスならびに NMU/NMS dKO マウスの前頭前野、扁桃体、海馬を中心に、一連の神経伝達物質動態を解析した。その結果、前頭前野ではセロトニン含量が上昇し、海馬ではノルアドレナリン含量が上昇していることが判明した。現在、各脳領域における神経細胞の樹状突起の形状の差異や神経成長因子などの発現動態の解析を進めており、これらの結果から NMU/NMS システムの PTSD 病態における役割と詳細な分子メカニズムの解明を行う計画である。

一方、NPGL/NPGM dKO マウスでは、高脂肪食負荷にもかかわらず、抗肥満作用を有することが判明した。その分子メカニズムとしては、脳内摂食抑制ペプチドの機能増強に伴う摂食量の低下ならびに交感神経賦活化によるエネルギー消費量の増加に起因することが明らかとなった。さらに、高脂肪食を負荷した野生型マウスの脳において NPGL/NPGM システムをノックダウンさせることで体重増加が抑制されることが判明した。さらに、NPGL/NPGM dKO マウスでは食嗜好性の変化やストレス反応の変化を認めており、今後、詳細な行動実験と分子メカニズムの解析により、本システムの脳内高次機能を明らかにしたいと考えている。