

2023 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。**

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。本研究では NMU、NMS の両遺伝子を欠損させたマウス (NMU/NMS dKO) を解析することで NMU システムが関与する新たな脳内高次機能を見出しており、現在その分子メカニズムを追究している。

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 dKO) を作製し解析したところ、NPGL/NPGM KO では「やせ」の表現型を示すことが判明し、本共同研究にてその分子メカニズムも明らかとなったため、現在、論文投稿準備中である。さらに、NPGL/NPGM の脳内高次機能に関する新たな知見も得ており、解析を進めている。

以上のように、本研究では、行動生理学ならびに神経回路機構研究を専門とし、特殊や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 dKO、NPGL/NPGM dKO マウスの表現型解析結果に基づいた各神経ペプチドの新たな中枢性生理機能や分子メカニズムの全容が明らかになりつつある。