

審査の結果の要旨

氏名 小松田 麦子

すべての動物は生きるための栄養源を食べることで得ているため、摂食行動は動物の様々な行動の中でも重要度が極めて高い。視床下部は古くより摂食制御の中枢であると考えられており、そこに存在する摂食量を増減させる多種のニューロペプチドとそれらを分泌する神経群が次々と明らかになっている。また、海馬、扁桃体、中脳など情動や報酬系を制御する部位も摂食行動に深く関わっている。さらに、末梢組織から分泌されるホルモンが中枢に作用することで、栄養状態に合わせた摂食行動を可能にしている。摂食行動と同様に見られる動物の本能的な行動に、走行運動がある。様々な過食モデル動物を用いた実験によって、ランニングホイール (RW) での自由走行運動が摂食量や餌の選択に影響することがわかってきた。著者の所属研究室で作出されたヒト成長ホルモン (hGH) 遺伝子導入ラット (TG) は幼若期から同腹の野生型ラット (WT) に比べて過食と肥満を示すことから、過食性肥満のモデル動物として研究が進められてきた。そこで本研究では、過食モデル動物である TG を用いて、摂食制御において自由走行運動が果たす役割の詳細な機構を明らかにすることを目的とした。

第1章では WT と TG を RW のある飼育ケージおよび通常ケージで飼育し、自由走行運動が摂食量に与える影響を調べた。RW ケージでの飼育により、WT では摂食量は変化しなかったが、遺伝的に過食を示す TG では摂食量が減少し、WT と同量の正常な摂食量が長期間にわたって維持された。さらに、RW を飼育の途中で固定して走行運動を抑止すると TG の過食が即時に再発した。以上より、RW での自由走行運動は TG の摂食量を正常化し、その効果は走行量や週齢には依存せず、また、可逆的なものであることがわかった。なお、これらのラットで視床下部の各種ニューロペプチドとその受容体の遺伝子発現量をリアルタイム RT-PCR により比較したが、自由走行運動による TG の摂食量の正常化に関連付けられるような発現量の変化は認められなかった。

第2章では、TG の体内でコルチコステロンが過剰分泌されていることを疑い、コルチコステロンが TG の摂食量に与える影響を検討した。TG の血中コルチコステロン濃度は高値を示し、副腎は両側性に肥大していた。TG に副腎摘出 (ADX) 処置をすると

摂食量が減少し、WTと同程度の量が実験終了まで2週間以上維持された。さらにこのADX処置をしたTGにコルチコステロンを連続的に皮下投与したところ、過食が再発した。一方で、WTにおいては、ADX処置もTGの血中濃度を再現する高濃度のコルチコステロンの投与も摂食量には全く影響しなかった。以上よりTGの体内では、コルチコステロンが過剰に分泌されていること、さらにコルチコステロンの摂食量増加作用への反応性が亢進していることが、過食を引き起こしていることが示唆された。

第3章では、神経興奮のマーカーであるc-fosの免疫組織染色法を用いて興奮状態の変化する神経核の探索を行った。その結果、RWケージで飼育していたラットでは扁桃体内側核と背側縫線核のc-fos陽性細胞数が増加していることがわかった。次に、DNAチップを用いた解析により扁桃体内側核と背側縫線核の遺伝子発現量を比較した。扁桃体内側核においてRWケージでの飼育で発現量の増加が見られた遺伝子の中から、摂食量を減少させる作用のあるCOX-2に注目した。COX-2阻害剤を脳室内投与したところ、RWケージ飼育下のTGでは摂食量減少が阻害されたことから、自由走行運動によるTGの摂食量正常化にはCOX-2の働きが関与していることが示唆された。背側縫線核では摂食量の制御に関わる遺伝子発現量の変化は確認されなかったため、セロトニン(5-HT)とドーパミン合成酵素(TH)とのc-fosの二重免疫組織染色を行ったところ、c-fos陽性細胞のうち5-HT、THと共陽性であったものはそれぞれ全体の約5%、約40%であった。そこで、ドーパミンニューロンの主な投射先である側坐核におけるドーパミン受容体の遺伝子発現量を比較したところ、1型、2型受容体ともにRWケージでの飼育によって発現量が増加した。自由走行運動は背側縫線核のドーパミンニューロン群を興奮させることで餌の代替となる報酬として機能し、薬物と同様のメカニズムで摂食量を抑制していると考えられる。

本研究により、自由走行運動による摂食の制御機構は、古典的に代謝・摂食の制御中枢であると考えられてきた視床下部ではなく、情動や報酬を司る神経系である縫線核および扁桃体を介していることが新たに見出された。本研究で見出された自由走行運動が摂食量を制御する機構をターゲットにすることで、新しい摂食障害の治療法の確立が期待される。これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(獣医学)の学位論文として価値あるものと認めた。