

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 窪田邦宏

アクチビン/インヒピンは、形質転換成長因子- β スーパーファミリーに属する細胞成長因子であり、下垂体由来の卵胞刺激ホルモン分泌を促進/抑制する物質として同定された。その後の研究で、アクチビン/インヒピンはオートクリンあるいはパラクリン様式で機能する液性因子として、細胞の増殖、分化、機能制御という多様な側面で生理学的調節作用を有していることが明らかとなっている。近年、脳内の各部位においてアクチビン/インヒピンおよびアクチビンレセプターの発現が報告され、これらが特に中枢における体内栄養環境の認知に関わっていることが示唆されている。本論文は、摂食/摂水という行動を合目的的に制御する神経機構において、脳内アクチビン/インヒピンが担う役割を明らかにすることを目的としたものである。

アクチビン/インヒピンは、 α 、 βA 、 βB という3種のサブユニットから構成され、 $\beta A/\beta A$ がアクチビン A、 $\beta B/\beta B$ がアクチビン B、 $\beta A/\beta B$ がアクチビン AB と呼ばれ、 $\alpha/\beta A$ がインヒピン A、 $\alpha/\beta B$ がインヒピン B と呼ばれる。第1章においては、雄ラットを用いて脳内におけるサブユニット mRNA の発現部位を検討した。その結果、視床下部、海馬、扁桃体において α サブユニット、 βA サブユニット mRNA の強い発現が認められた。 βB サブユニット mRNA は、検討した脳の全ての領域において極めて低いレベルでしか検出できなかった。 α サブユニット、 βA サブユニット遺伝子が、視床下部、海馬、扁桃体という視床下部/辺縁系で発現していたことから、インヒピン A あるいはアクチビン A が自律機能の制御や、情動行動、本能行動の発現など、脳の低次機能の制御に特異的に関与していることが示唆された。

第2章においては、視床下部、扁桃体、海馬におけるサブユニット mRNA の発現に対する、12時間、60時間の絶食及び絶水の影響を検討した。その結果、視床下部では α サブユニット mRNA は絶食後12時間で有意に減少したが、60時間ではほぼ回復した。 βA サブユニット mRNA は絶食後連続的に増加した。絶水では βB サブユニット mRNA にのみ増加が認められた。これらより、インヒピンは急性的な体内環境の変化に対応する情報担体であり、アクチピンは絶食により持続的に進行する体内環境の変化を反映する情報担体である可能性が考えられた。扁桃体においては、絶食60時間で βA サブユニット mRNA が有意に減少した。 βB サブユニット mRNA は絶食12時間以降、有意に減少した。絶水では α サブユニット mRNA のみ増加し、インヒピンが脱水状態の認識に関与していることが考えられた。一方、海馬においては、 α と βA サブユニットの mRNA は絶食12時間で有意に減少した。 βB サブユニット mRNA は絶食時間の経過とともに顕著に減少した。絶水では12時間以降、 α サブユニット及び βA サブユニット mRNA が減少した。 βB サブユニットは発現量の高い α サブユニットと結合し、インヒピン B として機能しているのではないかと考えられ、海馬のインヒピン B が記憶が関連するような摂食行動の調節に関わっている可能性

が考えられた。

第3章においては、アクチビン A、インヒビン A、及びアクチビンの作用を阻害するフォリスタチンを第3脳室内に投与して、12時間の摂食/摂水行動に対する影響を検討した。その結果、アクチビン A は摂食を促進し、インヒビン A は摂水を用量依存的に抑制した。フォリスタチンは摂食量を用量依存的に抑制し、摂水に対しても抑制効果を示した。これらの結果は、アクチビン、特にアクチビン A が摂食/摂水行動に対して促進的作用をもつことを示している。一方で、近年インヒビンには独自のレセプターが存在し、アクチビンとは独立の作用を有することも示唆されているので、アクチビンは主に摂食の、インヒビンは主に摂水の制御機構に関わっている可能性も考えられた。

以上、本研究によりアクチビン/インヒビンが脳内において摂食/摂水行動の制御に液性因子として関わっていることが示唆された。さらに、インヒビンはアクチビンの作用を阻害するばかりではなく、栄養環境の変化に対するサブユニット遺伝子発現の応答や、脳室内投与の効果がアクチビンとは異なることから、インヒビンとアクチビンはそれぞれ独自の役割を担っている可能性が考えられた。脳内では、神経伝達物質を介した情報伝達とともに、液性因子を介した情報伝達が機能することにより、刻々と変化する栄養環境に対して的確に対応していけるのではないかと考えられる。これらの知見は、資源動物の摂食の人為制御などにも新たな方法論を提供するものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査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して認めた。