

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 池邑 良太

エネルギー平衡の維持は生物の根源的な機能であり、高等動物においては摂食という形でエネルギー基質の補給がなされる。動物にとって摂食量を適切に制御することは重要であり、「食欲はどのようにして調節されるのか」という課題は生物学上の重要な研究テーマとなっている。一方、水分平衡の維持も生物にとって重要であり、動物においては飲水という形で水分補給が行われる。動物を絶食状態にすると飲水量が低下すること、実験的に体液浸透圧を上昇させると摂食行動が抑制されることなどから、エネルギー平衡と水分平衡の維持機構の間には密接な関係があることが示唆されている。本研究は、バゾプレッシンに焦点を当て、体液浸透圧上昇時の摂食抑制機構を明らかにすることを目的としたものである。そのために、第1章では体液浸透圧の上昇に伴い分泌の上昇するバゾプレッシンが生理的に摂食抑制に関与しているかどうかを検討した。さらに、第2章では視床下部におけるニューロンの活性化、および遺伝子の発現に対するバゾプレッシンの効果を検討し、その作用機序について検討した。

第1章においては、まず成熟雄ラットにバゾプレッシンを腹腔内へ投与したところ、バゾプレッシンは20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上では用量依存的に摂食量を抑制することが分かった。そこで、バゾプレッシン (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) と同時に V1 受容体拮抗薬 (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) あるいは V2 受容体拮抗薬 (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を投与したところ、バゾプレッシンの摂食抑制効果は V1 受容体拮抗薬によりほぼ完全に阻害されたが、V2 受容体拮抗薬によっては影響を受けなかった。次に、腹腔内へ高張液 (20%塩化ナトリウム溶液、2 ml/kg) を投与したところ、血中バゾプレッシン濃度には投与後 15 分をピークとする一過的な上昇が見られ、また摂食量は投与後 12 時間にわたって抑制された。この高張液投与による摂食量の低下は、V1 受容体拮抗薬の同時投与により阻害された。さらに、バゾプレッシン (40 ng/2 μl) を脳室内投与したところ、有意な摂食量の低下が見られた。これらの結果より、体液浸透圧の上昇時に放出の高まるバゾプレッシンは、V1 受容体を介して脳に直接作用し、摂食を抑制することが示唆された。ただ、血中バゾプレッシン濃度の上昇が一過的であるのに対し、摂食抑制作用は長時間持続することから、バゾプレッシンにより誘発される摂食抑制はさらに他の長時間変化の持続する因子を介して発現するものと考えられた。

第2章においては、バゾプレッシン (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を腹腔内へ投与し、神経興奮の指標として c-Fos の発現を免疫組織化学的に検討した。その結果、視床下部室傍核 (PVN) において c-Fos 陽性細胞の数がバゾプレッシン投与により有意に増加することが明らかとなった。しかし、視索上核 (SON)、視床下部腹内側核、弓状核では c-Fos 陽性細胞の数に変化は認められなかった。PVN には、バゾプレッシンニューロン、オキシトシンニューロン及び副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) ニューロンなどが存在する。バゾプレッシンニュー

ロンとオキシトシンニューロンは SON にも存在しているが、SON の c-Fos 発現には変化が認められなかったことから、PVN において c-Fos を発現しているのは CRH ニューロンである可能性が高いと考えられた。次に、やはりバゾプレッシンを腹腔内投与し、視床下部における神経ペプチド Y、アグーチ関連タンパク質、メラニン凝集ホルモン、コカイン・アンフェタミン制御転写物、オレキシン、プロピオメラノコルチン (POMC) の遺伝子発現をリアルタイム RT-PCR により検討した。その結果、バゾプレッシン投与により POMC 遺伝子にのみ有意な発現上昇が見られた。POMC はメラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) の前駆体であり、 α -MSH は CRH を介して摂食を抑制することが知られている。したがって、バゾプレッシンにより発現が上昇する POMC を前駆体として α -MSH が産生され、それが PVN に作用して CRH ニューロンの興奮性を高めることにより摂食が抑制されることが示唆された。

以上、本研究により、脱水などにより分泌の促進されるバゾプレッシンが中枢に作用して摂食を抑制するという機構により、体液量に応じた摂食量の調節がなされているものと考えられた。本研究で得られた知見は、バゾプレッシンがエネルギー平衡と水分平衡の協調的制御という極めて重要な役割を演じていることを示すものであり、さらにバゾプレッシンを介した摂食制御や摂食障害などの病態の改善にも貢献できるものと考えられ、学術上、応用上貢献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 (農学) の学位論文として価値あるものとして認めた。