

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 穂積 裕幸

---

近年、生活習慣病の主要なリスクファクターとなる肥満が社会的な問題となっている。肥満の原因の一つとして過食が挙げられるため、摂食制御機構の解明は肥満の予防や治療法の開発にとって重要な課題である。肥満には成長ホルモン（GH）をはじめとする内分泌因子も関与している。GH は体成長促進作用以外にもタンパク質合成や脂肪分解などを担っており、代謝の恒常性を維持するホルモンとして機能している。GH 欠損症（GHD）の患者では低身長とともに肥満が現れることも多く、GHD の中でも特に Prader-Willi syndrome (PWS) の患者では摂食が亢進する症例が多く見られる。申請者らの研究室で作出されたヒト GH (hGH) トランスジェニックラット (TG ラット) は、内因性のラット GH 分泌が消失しており、さらに hGH の血中濃度も低値であるため GH 作用の低下が見られるとともに、著しい肥満と過食を呈する。本研究は、この TG ラットで生じている過食の発症機序の解明し、さらに摂食制御機構における GH の生理的意義を明らかにすることを目的としたものである。

第一章では、TG ラットにおける摂食制御に関わる因子の動態と、その作用機序の解明を試みた。GH 分泌促進作用と摂食促進作用を併せもつことが知られているグレリンの血中濃度を測定した結果、野生型ラット (WT ラット) では暗期開始前に有意に上昇し、その後ただちに減少したが、TG ラットでは暗期開始前に上昇したまま、暗期開始後も高値を維持していた。グレリンによって制御されている摂食促進因子であるニューロペプチド Y (NPY) を産生するニューロンは、細胞体が視床下部弓状核に存在し、軸索を室傍核に投射している。WT ラットと TG ラット両群ともに弓状核、室傍核の NPY 含有量は、暗期開始前に有意に増加し、暗期開始とともに減少するという動態を示した。しかし、TG ラットの弓状核内 NPY 含有量は、すべての時間帯で WT ラットに比べて有意に低値であったのに対し、TG ラットの室傍核における NPY 含有量は 17 時の時点で WT ラットに比べて有意に上昇していた。これらの結果より、TG ラットではグレリンにより NPY ニューロンの興奮性が増大し、弓状核から室傍核への NPY の軸索輸送が亢進していると考えられた。さらに、NPY の Y1 受容体拮抗剤により TG ラットではより低用量で有意な摂食抑制効果が発現し、一方、Y5 受容体拮抗剤は WT ラットの摂食量には影響を与えなかったが TG ラットの摂食量を有意に減少させた。これらの結果より、TG ラットでは Y1 受容体を介した摂食促進作用の亢進に加え、Y5 受容体に依存した摂食亢進が新たに生じていることが明らかとなった。

続く第二章では、TG ラットに対してリコンビナント hGH を 7 日間にわたって投与する実験を行った。その結果、TG ラットの摂食量は徐々に減少し、投与 5 日後には無処置 TG ラット群に比べて有意な低値を示し、7 日後には WT ラットの摂食量と差がなくなった。さらに、グレリンの胃における遺伝子発現量、血中濃度ともに、無処置 TG ラットに比べて有意に減少していた。また、TG ラットにおける弓状核内 NPY 含有量も、WT ラットと同程度まで

回復した。以上の結果から、TG ラットにおける血中グレリン濃度の上昇および視床下部 NPY 含量の低下は、本ラットにおける GH の分泌低下によるものであることが明らかとなった。次に、胃の器官培養を行い、GH 添加のグレリン遺伝子発現に対する影響を検討した。その結果、GH 添加によりグレリン mRNA 発現量が有意に低下した。しかし、グレリン産生細胞と GH 受容体発現細胞の分布を二重免疫蛍光組織化学法により調べたところ、両者を共発現する細胞は観察されなかった。これらのことから、GH は胃に直接作用してグレリン遺伝子発現を抑制するが、その作用はグレリン産生細胞に直接的でなく、他の GH 受容体を持つ細胞から放出されるパラクライン因子を介したものであることが示唆された。

本研究により、GH 分泌が低下するような状況下ではグレリン分泌が促進され、このグレリンの中樞作用により摂食亢進が誘起されるものと考えられた。GH が代謝と摂食を協調的に制御する仕組みが存在することは、個体を維持していくうえで大変合目的な機構であると考えられる。本研究から得られた知見は GH 低下と摂食障害を併せ持つ PWS などにおいて見られる摂食障害の原因解明や治療の一助になることが期待できる。これらの成果は、GH による摂食・代謝制御機構に関する理解を深めるとともに、関連する病態を制御する方法論の確立にも大きく寄与するものと考えられ、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（獣医学）の学位論文として価値あるものとして認めた。