

研究種目：基盤研究(A)
研究期間：2006～2009
課題番号：18208025
研究課題名(和文) 生殖機能と摂食行動を制御する脳内のエネルギーセンシングメカニズムの解明
研究課題名(英文) Brain energy-sensing mechanism controlling reproduction and food intake.
研究代表者
前多 敬一郎(MAEDA KEI-ICHIRO)
名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授
研究者番号：30181580

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・基礎畜産学

キーワード：上位細胞・ケトン体・エネルギーセンサー・摂食・血糖センサー・神経ペプチド・ノルアドレナリン作動性神経・糖尿病

1. 研究計画の概要

本研究の最終的な目標は、糖、脂質、ケトン体の生体レベルを総合的に感知し、摂食と生殖、エネルギー代謝を制御する「エネルギーセンサー」としての上衣細胞の役割を明らかにすることである。

2. 研究の進捗状況

(1) 上衣細胞のエネルギーセンサー

これまでに上衣細胞に内在し、摂食、生殖、エネルギー代謝を制御する血糖、脂肪酸、ケトン体のセンシングメカニズムの存在を明らかにしている。血糖センサーについては、AMP 依存性キナーゼを介したセンシングメカニズムについて、また脂肪酸及びケトン体のセンサーについてはそれぞれβ酸化阻害剤や輸送担体の阻害剤を用いて、センシングの存在を直接明らかにしている。このことは、上衣細胞が糖、脂肪酸及びケトン体というエネルギー基質のレベルを感知しつつ、エネルギーレベルの情報を統合していることを示すユニークな結果である。

(2) センサーから摂食・生殖・エネルギー代謝へ至る神経内分泌系路

またこれらセンサーから、摂食行動や生殖機能、エネルギー代謝を制御する神経内分泌系へと至る経路およびそれを仲介する神経伝達物質あるいは神経ペプチドについても一部を明らかにできた。すなわち、脂肪酸およびケトン体の感知についても、血糖同様、延髄から室傍核に至るノルアドレナリン作

動性神経が主役となっていること、また、ケトン体の感知については、AGRPやNPYなどの摂食ペプチドが働いていることを明らかにした。

すなわち、後脳上衣細胞にあるエネルギーセンサーにより感知された情報は、後脳より視床下部に入力するノルアドレナリン作動性神経など特異的な神経経路により視床下部に伝えられることにより、摂食や生殖を制御していると考えられる。

(3) 応用への可能性

糖尿病などのケトosisでは血中ケトン体上昇により、過食が起きるが、これら上衣細胞におけるセンシングメカニズムを逆用して、糖尿病などの代謝疾患時における摂食や生殖異常を治療できる可能性も示した。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

当初は、血糖と脂肪酸にしばって、感知メカニズムを明らかにすべく考えていたが、脳内ケトン体感知メカニズムの存在を世界ではじめて明らかにすることができた。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 遺伝子改変動物を用いて、上衣細胞が真のエネルギーセンサーかどうかの直接的検証

これまでの研究方法に加え、新たに遺伝子

改変動物（上衣細胞特異的なエネルギー代謝関連酵素、あるいは担体などの KO マウス）を用いて上衣細胞がセンサーであることを直接証明することが必要である。実際に上衣細胞特異的なグルコキナーゼ KO マウスの作製を開始している。

（２）実用化への貢献

ケトン体が負のエネルギーシグナルとして、摂食を刺激し、生殖を抑制するということから、泌乳期の乳牛等における生殖機能の低下の原因と考えられる。この仮説を確かめるため、non-ketogenic な飼料の投与による受胎率の改善などに取り組んでいくことが必要である。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕（計 29 件）

1. Uenoyama, Y., Tsukamura, H., Kinoshita, M., Yamada, S., Iwata, K., Pheng, V., Sajapitak, S., Sakakibara, M., Ohtaki, T., Matsumoto, H. and Maeda, K.-I. (2008 May) Oestrogen-dependent stimulation of luteinising hormone release by galanin-like peptide in female rats. *Journal of Neuroendocrinology* 20, 626-631. 査読有

2. Sajapitak, S., Iwata, K., Shahab, M., Uenoyama, Y., Yamada, S., Kinoshita, M., Bari, F.Y., I'Anson, H., Tsukamura, H. and Maeda, K.-I. (2008) Central lipoprivation-induced suppression of LH pulses is mediated by paraventricular catecholaminergic inputs in female rats. *Endocrinology* 149, 3016-3024. 査読有

3. Sajapitak, S., Uenoyama, Y., Yamada, S., Kinoshita, M., Iwata, K., Bari, F.Y., I'Anson, H., Tsukamura, H. and Maeda, K.-I. (2008) Paraventricular $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenergic receptors mediate hindbrain lipoprivation-induced suppression of luteinizing hormone pulses in female rats. *Journal of Reproduction and Development* 54, 198-202. 査読有

4. 岩田衣世、東村博子、前多敬一郎 (2007) 繁殖機能を制御するエネルギーセンサーとその応用の可能性 —特集 家畜における栄養と繁殖機能についての最前線— 獣医畜産新報 60, 455-460. 査読無

5. Reyes, B.A.S, Tsukamura, H., I' Anson, H., Estacio, M.A.C., Hirunagi, K. and Maeda, K.-I. (2006) Temporal expression of

estrogen receptor α in the hypothalamus and medulla oblongata during fasting: a role of noradrenergic neurons. *Journal of Endocrinology* 190, 593-600. 査読有

〔学会発表〕（計 98 件）

1. 前多敬一郎 (2008) 家畜の生体エネルギーバランスと繁殖機能：基礎からトランスレショナルリサーチへ（独）農業生物資源研究所問題別研究会、2008年12月3日～4日、（独）農業生物資源研究所、つくば

2. Tsukamura, H., Homma, T., Yamada, S., Inamoto, Y., Inoue, N., Ohkura, S., Uenoyama, Y. and Maeda, K.I. :Role of kisspeptin (metastin)-GPR54 System in Regulating Surge- and Pulse-Modes of GnRH/ovadotropin release in rats. 1st world conference on kisspeptin signaling in the brain, October 8-10 2008, Cordoba, Spain.

3. 前多敬一郎 (2008) 低栄養による繁殖機能低下の神経内分泌メカニズム：エネルギーシグナルとセンシングの観点から、第101回日本繁殖生物学会シンポジウム「生殖のリスクファクター」、2008年9月19日、九州大学

4. 前多敬一郎、東村博子：摂食と生殖をコントロールする生体のエネルギーセンサー。第141回日本獣医学会学術集会（平成18年春）（日本獣医師会・日本獣医学会連携大会）、2006年3月18日～21日、つくば国際会議場「エポカルつくば」

〔図書〕（計 2 件）

1. 前多敬一郎・東村博子 (2009) バイオテクノロジーと家畜、「ヒトと動物の関係学」第2巻「家畜の文化」、秋篠宮文仁・林良博編、岩波書店、東京。

2. 大蔵聡、木下美香、上野山賀久、東村博子、前多敬一郎 (2007) 繁殖機能の神経内分泌メカニズム—内分泌と生命現象—シリーズ21世紀の動物科学—、長濱嘉孝・井口泰泉編、第10巻、40-76、培風館

〔その他〕

ホームページ

<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~hanshoku/>