

平成 22 年 5 月 1 日現在

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

## 研究成果の概要(和文)：

本研究は、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」の存在を明らかにしようとした。その結果、後脳の上衣細胞は糖、脂質、ケトン体などの血中レベルを感知し、生体のエネルギーレベルとして統合して、特殊な神経経路により、摂食や生殖、エネルギー代謝などの生体機能を制御する中枢へと伝達されていることが示された。

## 研究成果の概要(英文)：

The present research project aims to demonstrate the presence of 'energy sensor' in the brain. Hindbrain ependymocytes are the candidate for the sensor detecting the blood levels of glucose, fatty acids and ketone bodies and integrating the information to regulate feeding, reproduction and energy homeostatis via specific neural pathways.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	9,700,000	2,910,000	12,610,000
2007年度	8,600,000	2,580,000	11,180,000
2008年度	8,900,000	2,670,000	11,570,000
2009年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
年度			
総計	35,000,000	10,500,000	45,500,000

## 研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学・基礎獣医学・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. 研究開始当初の背景

脳内には血糖その他のエネルギー基質の血中レベルをモニターし、摂食や生殖、エネルギー代謝を調節しているエネルギーセンシングメカニズムがあるとされてきた。申請者らはこれまでの研究から、脳室周囲にある上衣細胞が血糖センサーの本体であることを世界に先駆けて明らかにした。さらに予備実験により、この上衣細胞が他のエネルギー基質である遊離脂肪酸やケトン体をも感知

するという結果もすでに得ている。

本プロジェクトでは、特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センシングメカニズムを明らかにし、摂食や生殖、エネルギー代謝を制御するための神経経路を明らかにしようとする。特にグルコースセンシングユニットの中のもっとも重要なタンパクであるグルコキナーゼのアイソフォームをクローニングし、センシングの細胞内メカニズムを明らかにする。また、

血糖センサーから、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明らかにしようとする。また、この上衣細胞において、他のエネルギー基質である遊離脂肪酸やケトン体のセンシングメカニズムについても、明らかにする。

## 2. 研究の目的

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。

## 3. 研究の方法

グルコースセンシングユニットの中のもっとも重要なタンパクであるグルコキナーゼのアイソフォームをクローニングし（一部実施中）、上衣細胞および他の神経核において発現するグルコキナーゼのタイプを明らかにし、それら異なるタイプのグルコキナーゼの発現をさまざまな生理条件下で解析する。

上衣細胞における脂肪酸感知機構の存在を明らかにするため、第4脳室への脂肪酸代謝の阻害剤の投与により、性腺刺激ホルモン放出への影響および同ホルモン分泌の制御を仲介する神経経路を同定する。

さらにケトン体が摂食あるいは性腺機能を制御するエネルギーシグナルであることを明らかにするため、ケトosisのモデルとして、薬物により誘起される1型糖尿病をモデルとして、ケトン体輸送担体の阻害を中心に多様な手段を用い、ケトン体のシグナルとしての働き、その働きを仲介する神経経路を明らかにしようとする。

## 4. 研究成果

上衣細胞に内在するグルコキナーゼのアイソフォームを同定し、さまざまな条件下における同酵素の遺伝子発現を解析し、低血糖条件下では、発現が上昇することを明らかにした。さらに上衣細胞にはAMP依存性キナーゼを介したセンシングメカニズムがあることを明らかにした。

脂肪酸センサーについてはβ酸化阻害剤の第4脳室投与が性腺機能の低下を引き起こすことを示し、またこの低下が視床下部室傍核に投射するノルアドレナリン作動性神経により仲介されることを示した。

ケトン体のセンサーについては、ケトosisにおいて見られる過食がケトン体輸送担体の阻害剤により正常に戻ることから、上衣細胞によるケトン体センシングの存在を直接明らかにしている。またこのセンシングが

血糖あるいは脂肪酸における場合と同様に視床下部室傍核に投射するノルアドレナリン作動性神経により仲介されていることを示した。

これらの結果は、上衣細胞が糖、脂肪酸及びケトン体という各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。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計42件）

1. Wkabayashi, Y., Nakada, T., Murata, K., Ohkura, S., Mogi, K., Navarro, M., V., Clifton, K., D., Mori, Y., Tsukamura, H., Maeda, K.-I., Steiner, A., R., and Okamura, H. (2010) Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *Journal of Neuroscience* 30(8):3124-3132. 査読有
2. 富川順子・上野山賀久・東村博子・前多敬一郎(2010):Kisspeptin/metastinと生殖機能制御、Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2010、株式会社中外医学社、206-212. 査読無
3. Ohkura, S., Takase, K., Matsuyama, S., Mogi, K., Ichimura, T., Wakabayashi, Y., Uenoyama, Y., Mori, Y., Steiner, R. A., Tsukamura, H., Maeda, K.-I. and Okamura, H. (2009) Gonadotrophin-releasing hormone pulse generator activity in the hypothalamus of the goat. *Journal of Neuroendocrinology* 21, 813-821. 査読有
4. Uenoyama, Y., Tsukamura H, Maeda K.-I. (2009) Kisspeptin/metastin: A Key Molecule Controlling Two Modes of Gonadotrophin-releasing Hormone/Luteinising Hormone Release in Female Rats. *Journal of Neuroendocrinology* 21(4):299-304. 査読有
5. Ohkura, S., Uenoyama, Y., Yamada, S., Homma, T., Takase, K., Inoue, N., Maeda, K.-I. and Tsukamura, H. (2009) Physiological role of metastin/kisspeptin in regulating gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in female rats, *Peptides*, 30(1), 49-56. 査読有
6. Takase, K., Uenoyama, Y., Inoue, N., Matsui, H., Yamada, S., Shimizu, M., Homma, T., Tomikawa, J., Kanda, S., Matsumoto, H., Oka, Y., Tsukamura, H. and Maeda, K.-I. (2009) Possible Role of Oestrogen in Pubertal Increase of Kiss1/Kisspeptin Expression in Discrete

Hypothalamic Areas of Female Rats. *Journal of Neuroendocrinology*. 21(6):527-37. 査読有

7. Matsuyama, S., Ohkura, S., Iwata, K., Uenoyama, Y., Tsukamura, H., Maeda, K.-I., Kimura, K. (2009) Food deprivation induces monocarboxylate transporter 2 expression in the brainstem of female rat. *Journal of Reproduction and Development* 55, 256-261. 査読有

8. 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 luteinizing hormone release by galanin-like peptide in female rats. *Journal of Neuroendocrinology* 20, 626-631. 査読有

9. Sajapitak, S., Iwata, K., Shahab, M., Uenoyama, Y., Yamada, S., Kinoshita, M., Bari, F.Y., P'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

10. Sajapitak, S., Uenoyama, Y., Yamada, S., Kinoshita, M., Iwata, K., Bari, F.Y., P'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

11. 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

12. Reyes, B.A.S., Tsukamura, H., P'Anson, H., Estacio, M.A.C., Hirunagi, K. and Maeda, K.-I. (2006) Temporal expression of estrogen receptor  $\alpha$  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 118 件)

1. Maeda K.I. : Kisspeptin: a missing link in the regulation of GnRH release? 14th International Congress of Endocrinology, 2010.3.29(3.26-30), 国立京都国際会館

2. 前多敬一郎 : 基調講演「性腺機能をコントロールする中枢におけるkey molecule, キスペプチン (メタスチン)」。日本産科婦人科学会第61回学術講演会、2009.4.4、国立京都国際会館。

3. Iwata, K., Kinoshita, M., Yamada, S., Uenoyama, Y., Tsukamura, H. and Maeda, K.-I. :

Ketone body is an orexigenic signal associated with diabetic hyperphagia in rats. The 39th annual meeting of the Society for Neuroscience, October, 17-21, 2009, Chicago, USA.

4. Tomikawa, J., Homma, T., Tajima, S., Shibata, T., Yamamoto, N., Uenoyama, Y., Ohkura, S., Tsukamura, H., and Maeda, K.-I. : Identification and characterization of Kiss1 gene in pigs. The 39th annual meeting of the Society for Neuroscience, October, 17-21, 2009, Chicago, USA.

5. 若林嘉浩、中田友明、村田健、大蔵聡、森裕司、前多敬一郎、岡村裕昭 : NPYはNPY-Y1受容体を介して弓状核キスペプチンニューロン神経活動を抑制する。日本畜産学会第111回大会、2009.9.28-29、琉球大学 (沖縄)

6. 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

7. 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.

8. 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

9. 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 5 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、280

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 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

(3)連携研究者

上野山 賀久 (UENOYAMA YOSHIHISA)  
名古屋大学・大学院生命農学研究科・助教  
研究者番号：70324382