

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：37116

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06133・19K21248

研究課題名(和文) 摂食抑制ペプチドNesfatin-1含有ニューロンの病態生理学的特性の解明

研究課題名(英文) Elucidating the physiology of nesfatin-1-expressing neurons in feeding suppression in rats

研究代表者

齋藤 玲子 (SAITO, Reiko)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：80525353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：摂食抑制物質として発見されたNesfatin-1は、摂食調節中枢のひとつである視床下部のオキトシンニューロンを直接活性化し、摂食を抑制する経路が明らかにされている。しかしNesfatin-1含有ニューロン群は中枢神経系に広く分布するもののその病態生理学的特性の詳細については不明である。我々は、ラットにキスペプチンやニコチンなどの摂食抑制物質を投与した結果、視床下部のNesfatin-1ニューロンが活性化することを見出した。この摂食抑制効果はNesfatin-1 antisenseで有意に減弱した。これらは、摂食抑制物質の摂食調節にNesfatin-1が密接に関連することを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、摂食抑制効果のある物質の抑制経路に、Nesfatin-1が関連していることが明らかとなった。Nesfatin-1はレプチン抵抗性を示す肥満患者においてもその摂食抑制作用を発揮するため、Nesfatin-1の摂食調節における役割を明らかにすることにより、新たな肥満治療につながる可能性があり、今後の摂食経路および肥満治療の開発のために意義深い結果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)： The anorectic neuropeptide nesfatin-1 directly activates oxytocin neurons in the hypothalamus, a feeding control center in the brain. This discovery has revealed a potential pathway involved in feeding suppression. Nesfatin-1-expressing neurons are widely distributed in the central nervous system, but their physiological properties are currently unknown.

In this study, we found that nesfatin-1-expressing neurons in the rat hypothalamus were activated by the administration of anorectic peptide. This feeding suppressant effect was significantly attenuated by nesfatin-1 antisense. These results suggest that nesfatin-1 may be involved in the regulation of feeding suppression in rats.

研究分野：神経内分泌

キーワード：Nesfatin-1 摂食行動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食生活の変化や生活習慣リズムの変化に伴う、肥満やメタボリックシンドロームの増加は成人だけではなく、小児でも増加し、現在小中学生の10人に1人は肥満といわれており、肥満の低年齢化も問題となっている。しかし、現在有効な肥満治療薬はない。近年、レプチンの発見を契機として様々な摂食関連ペプチドが発見され、新たな肥満症治療薬としての応用が期待されているが、未だに小児肥満の本質的なメカニズムの解明と創薬ならびに治療法の確立には至っていない。

2006年に Oh-I らによって発見された新規のペプチドである NEFA/nucleobindin 2 (NUCB2)- Encoded Satiety- and Fat- Influencing Protein (nesfatin-1) (Oh-I et al., *Nature*: 2006)は、396個のアミノ酸から構成される NUCB2 がスプライシングを受けることで、nesfatin-1, nesfatin-2, nesfatin-3 に分かれる。このうち nesfatin-1 は摂食抑制作用を有し、視床下部・延髄を含め、脳内に広く分布する。nesfatin-1 はレプチン抵抗性を示す肥満患者においてもその摂食抑制作用を発揮するため、nesfatin-1 の摂食調節における生理的役割を明らかにすることが、新たな肥満治療につながる可能性を期待されているが、nesfatin-1 の摂食抑制機構は不明な点が多いため。今までの研究で摂食抑制ペプチドの末梢投与による摂食抑制作用の一部は中枢性 nesfatin-1 含有ニューロンを介していることを示す事ができた。一方で、同様に摂食抑制物質である、peptide YY の末梢投与においては、nesfatin-1 含有ニューロンを活性化せず摂食抑制効果を示した。nesfatin-1 の摂食抑制経路はまだ不明な点が多いため、様々な摂食抑制物質との関連を検討することにより、摂食における nesfatin-1 の脳内分子機能の解明が期待される。

2. 研究の目的

本研究は、nesfatin-1 の多彩な生理作用の中でも摂食抑制作用に着目し、薬剤誘発性もしくは病態モデルなどを用いた摂食抑制モデルと中枢内での nesfatin-1 の関連性について検討する事を目的とした。

3. 研究の方法

成熟雄性 Wistar 系 rat を用いた。

(1) 方法 -1

摂食抑制効果の可能性が示唆されているキスペプチンと nesfatin-1 の関連性を検討するため、代謝ケージを用い、キスペプチン(6.0 µg/rat)脳室内投与し、投与30分後から24時間後まで摂食量、飲水量を計測した。さらに nesfatin-1 ニューロンの活性を免疫組化学的染色法(IHC法)を用いて検討した。また、キスペプチン投与前に nesfatin-1 のアンチセンスを脳室内投与した際の、摂食量を計測した。

方法 -2

オキシトシンとの関連を調べるため、キスペプチン(6.0 µg/rat)を脳室内投与し、オキシトシンの免疫化学的染色を行った。また、キスペプチン投与前にオキシトシン受容体アンタゴニストを前投与し摂食量の評価し、更にその際の nesfatin-1 ニューロンの活性化を免疫化学的染色法を用いて検討した。

(2) 方法

摂食抑制効果の可能性が示唆されているニコチンと nesfatin-1 の関連性を検討するため、代謝ケージを用い、ニコチン(0.5mg/kg/)腹腔内投与し、投与30分後から4時間後まで摂食量、飲水量を計測した。さらに nesfatin-1 ニューロンの活性を免疫組化学的染色法(IHC法)を用いて検討した。また、ニコチン投与前に nesfatin-1 のアンチセンスを脳室内投与した際の、摂食量を計測した。

4. 研究成果

(1) 結果 -1

キスペプチン(KP-10)を脳室内投与したところ、投与3時間後まで摂食量は有意に低下した(Fig.1)。さらに、KP-10脳室内投与後の視床下部における nesfatin-1 ニューロンの活性を Fos 蛋白を用いて検討したところ、有意な活性を認めた(Fig.2)。これらのペプチドによる摂食抑制効果は nesfatin-1 アンチセンスの脳室内前投与で有意に減弱した(Fig.3)。

Fig.1

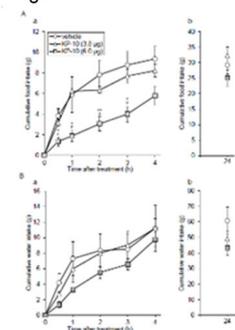


Fig.2

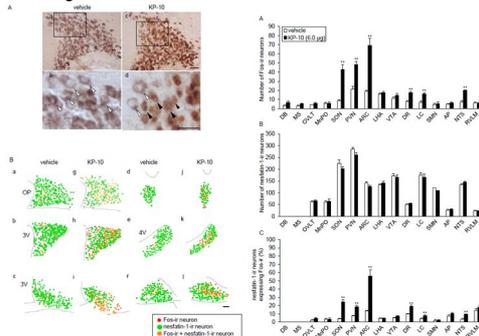
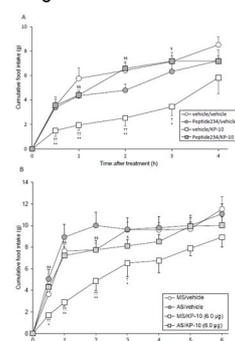
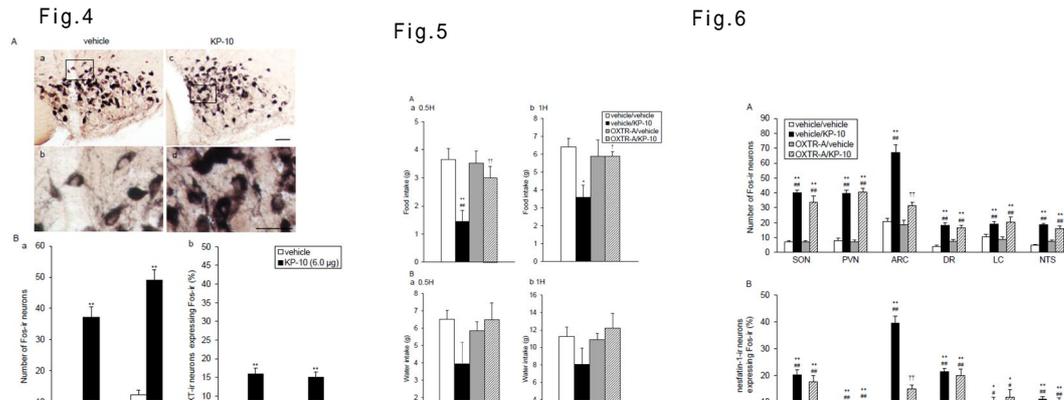


Fig.3



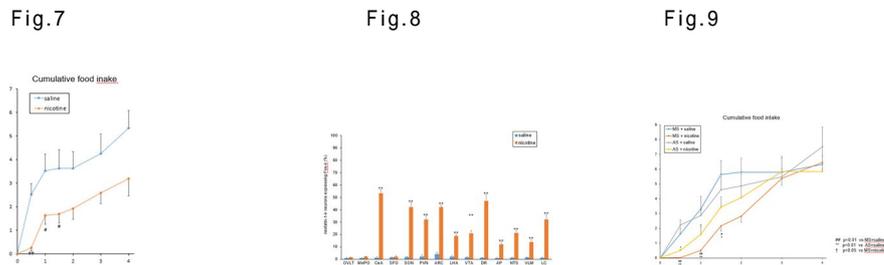
結果 -2

KP-10 を脳室内投与したところ、視床下部でオキシトシンニューロンの活性化を認めた (Fig.4)。さらにオキシトシン受容体アンタゴニストを前投与し、KP-10 を脳室内投与すると、投与 1 時間後まで摂食抑制効果が有意に減弱した (Fig.5)。さらにオキシトシン受容体アンタゴニストを前投与し KP-10 を脳室内投与すると、視床下部の中の弓状核の nesfatin-1 ニューロンの活性が有意に減弱した (Fig.6)。



(2) 結果

ニコチンを腹腔内投与したところ、投与 90 分後まで有意に摂食抑制効果を認め、視床下部で nesfatin-1 ニューロンの活性化を認めた (Fig.7,8)。さらに nesfatin-1 アンチセンスの脳室内前投与で、ニコチンによる摂食抑制効果は有意に減弱した (Fig.9)。



(考察)

今回の検討では、方法 1 から、キスペプチンの摂食抑制効果はオキシトシンニューロンが弓状核の nesfatin-1 ニューロンを活性化し、摂食抑制を引き起こしたことが示唆された。同様に方法 2 ではニコチンの摂食抑制効果にも視床下部での nesfatin-1 ニューロンの活性化が示された。以上の事より、現時点で nesfatin-1 ニューロンの摂食抑制効果の明確な解明には至っていないが、中枢神経系における nesfatin-1、キスペプチン、ニコチンが摂食抑制に密接に関連すること、また中枢性および末梢性の摂食抑制物質の作用は、中枢の nesfatin-1 ニューロンを介していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Saito Reiko, Tanaka Kentaro, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Sonoda Satomi, Ueno Hiromichi, Motojima Yasuhito, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Yamamoto Yukiyo, Kusahara Koichi, Ueta Yoichi	4. 巻 112
2. 論文標題 Centrally administered kisspeptin suppresses feeding via nesfatin-1 and oxytocin in male rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 114 ~ 124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.peptides.2018.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----