

平成 21 年 6 月 3 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590225

研究課題名（和文）脳内の心房性ナトリウム利尿ペプチドによる発熱抑制機序に関する研究

研究課題名（英文）Investigation on the mechanism underlying antipyretic effect of atrial natriuretic peptide within the brain

研究代表者

渡邊 達生 (WATANABE TATSUO)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：60182929

研究成果の概要：本研究では、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)が脳内の”どこ”で”どの様”に発熱抑制に働くのかについて in vivo の実験系を用いて詳細に検討した。その結果、視床下部の ANP による発熱抑制と発熱時の視床下部での ANP や C-Type NP (CNP) さらにはインターロイキン 1 の mRNA 発現を見いだした。ANP や CNP は視床下部内の受容体に作用して、発熱のメディエーターの産生を抑制することで発熱を抑制するものと推察される。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2007 年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 2008 年度 | 2,500,000 | 750,000 | 3,250,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：心房性利尿ペプチド、細菌性内毒素、発熱、脳、視床下部、インターロイキン 1

1. 研究開始当初の背景

血圧低下やナトリウム利尿を起こすホルモンとして、心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide; ANP) が知られている。一方、アンギオテンシン II (angiotensin II; ANG II) は、逆に昇圧作用やアルドステロンを介したナトリウム保持作用を持つ。すなわち ANP と ANG II は、互いに相反する生理作用を通じて血圧・体液調

節に関与しているものと推察される。近年私たちは、ANG II とその 1 型受容体が細菌性内毒素 (lipopolysaccharide; LPS) による発熱や炎症性 (発熱性) サイトカインの産生に貢献している事実を発見した。そこで私たちは、この発熱や炎症性サイトカインの産生に於いても ANP が ANG II と逆の働きをしているのではないかとの仮説のもとに、ラットの LPS 発熱における ANP の役割と、その機序に

サイトカイン産生系への影響が関与するか否かについて検討した。その結果、脳内の ANP が LPS の静脈内投与による発熱を抑制している事実を発見した。しかし、脳内の ANP はサイトカイン非依存性に起こる脳内の PGE₂ (発熱の最終 mediator) の産生を抑制している可能性が想定されている。

2. 研究の目的

本研究は、ANP や ANP 受容体が脳内の”どこ”で”どの様”に発熱抑制に働くのかについて *in vivo* の実験系を用いて詳細に検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 脳局所カニューレを介して、ANP あるいは ANP 受容体拮抗薬をラット脳内各所に投与した。これにより、ANP が LPS 静脈内投与による発熱を抑制する脳部位を検討した。

(2) 平常時あるいは LPS による発熱時における ANP の視床下部内分布を光顕免疫染色法により検討した。もし、発熱時に ANP が視床前野/前部視床下部で発現することが確認されれば、実際に発熱時に分泌されている ANP が発熱を抑制する強力な証拠となる。

(3) LPS の静脈内投与を行ったラット視床下部の NP やサイトカインの mRNA の発現を real-time RT-PCR で検索した。

4. 研究成果

(1) ANP 受容体拮抗薬 (HS-142-1) の視床前野/前部視床下部内投与により LPS の静脈内投与による発熱が亢進した (図 1)。一方、ANP の同部位への局所投与では LPS 発熱が抑制された。したがって、内因性の ANP は体温調節中枢である視床前野/前部視床下部に作用して発熱をコントロールしているものと推察される。

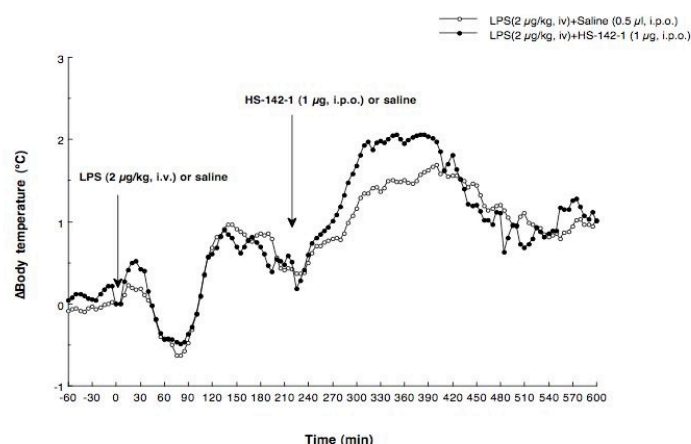


図 1

(2) LPS の腹腔内投与を行ったラットでも、生理食塩水を投与したコントロールラットでも視床下部内に ANP のシグナルが検出できなかった。しかしこの結果から、発熱時に視床下部内で ANP の発現が亢進する可能性は否定できない。免疫染色では感度が低かったので検出できなかった可能性があるからである。

(3) ANP mRNA の発現は、有意差には達しなかったものの著明に増加した。そこで、別の NP である C-type NP (CNP) の mRNA の視床下部内の発現を検討したところ、LPS により有意に上昇した (図 2)。発熱性サイトカインであるインターロイキン 1 の mRNA の発現も有意に増加した (図 3)。したがって、LPS 静脈内投与により産生される ANP や CNP は視床下部内の受容体に作用して、インターロイキ

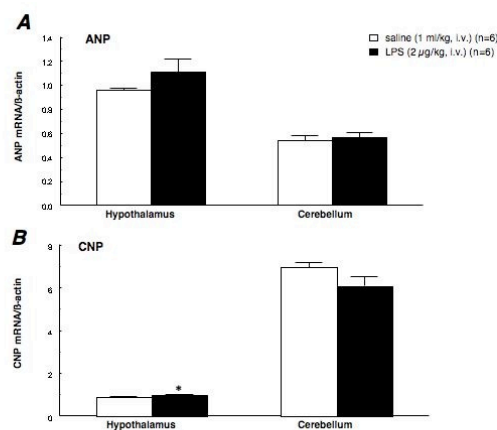


図 2

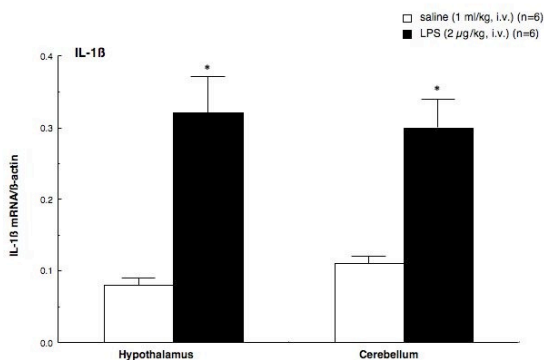


図 3

ン 1 やその下流にあるプロスタグランディン E の産生を抑制することで発熱を抑制するものと推察される。

今後は、さらに、脳の ANP による発熱抑制にサイトカイン非依存性 PGE₂ 産生の抑制が関与している可能性について検討を進めていきたい。

以上の研究結果から視床下部内の ANP はその受容体に結合して発熱を抑制するものと考えられる。

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 3 件)

① Miyoshi, M., Miyano, K., Moriyama, N., Taniguchi, M., and Watanabe, T. Angiotensin type 1 receptor antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced stimulation of rat microglial cells by suppressing nuclear factor κB and activator protein-1 activation. *European Journal of Neuroscience* 27(2):343-351, 2008. (査読有り)

② Ueki, S., Miyoshi, M., Shido, O., Hasegawa, J., and Watanabe, T.

Systemic administration of [6]-gingerol, a pungent constituent of ginger, induces hypothermia in rats via an inhibitory effect on metabolic rate. *European Journal of Pharmacology* 584(1):87-892, 2008. (査読有り)

③ Fukada, M., Kaidoh, T., Ito, A., Yano, T., Hayashibara, C., and Watanabe, T. "Green odor" inhalation reduces the skin-barrier disruption induced by chronic restraint stress in rats: physiological and histological examinations. *Chemical Senses* 32(6):633-639, 2007. (査読有り)

[学会発表] (計 5 件)

① 渡邊達生、三好美智夫、宮野加奈子、伊藤愛、谷口真
細菌性内毒素によるミクログリアの活性化にはアンギオテンシン II と 1 型受容体が関与する
第 85 回日本生理学会大会、2008. 3. 25. 東京

② 上木史織、渡邊達生
ショウガの成分である gingerol は代謝を低下させて低体温を引き起こす
第 85 回日本生理学会大会、2008. 3. 25. 東京

③ 伊藤愛、上木史織、渡邊達生
慢性ストレスによる皮膚バリア機能低下に及ぼす緑の香りの抑制効果
第 8 回日本内分泌学会中国支部学術集会、2008. 3. 1. 米子

④ 渡邊達生
発熱研究の今昔
日本臨床体温研究会 第 23 回学術集会、2008. 8. 30. 札幌

⑤ 上木史織、渡邊達生
ショウガの辛味成分である gingerol の深部

体温に及ぼす影響

平成 20 年度体温調節、温度受容研究会、
2008. 9. 18. 岡崎

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 達生 (WATANABE TATSUO)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：60182929

(2) 研究分担者

井元 敏明 (IMOTO TOSHIAKI)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：10109639

三好 美智夫 (MIYOSHI MICHIO)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：20093627

(3) 連携研究者

なし。