

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19780221
 研究課題名（和文）新規摂食調節ペプチド、ニューロメジン S の生理機能および作用機序に関する研究
 研究課題名（英文）The physiological role of novel anorexigenic peptide, neuromedin S

研究代表者
 井田 隆徳 (IDA TAKANORI)
 久留米大学・分子生命科学研究所・助教
 研究者番号：00381088

研究成果の概要：私たちは 2005 年に新しい生理活性ペプチド、ニューロメジン S を発見しました。ニューロメジン S の機能は全く不明でしたので、生体内でどのような働きをしているのかをラット、マウスを用いて研究しました。その結果、ニューロメジン S は他のペプチドよりも強力な摂食抑制作用があるということを解明しました。ニューロメジン S の研究が進むことによりメタボリックシンドロームの治療、また家畜の効率的な育成に応用できるか興味深いところです。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	0	2,100,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	390,000	3,790,000

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：新規生理活性ペプチド ニューロメジン S 摂食行動 体内時計

1. 研究開始当初の背景

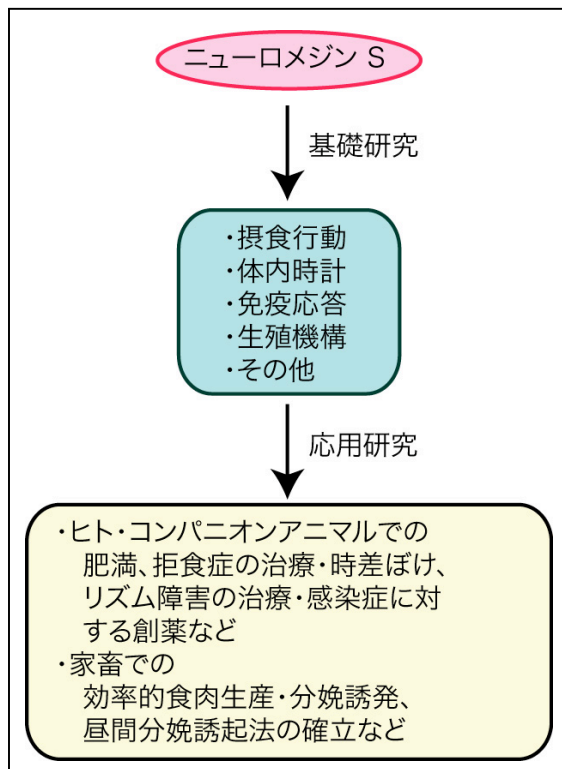
近年、内因性リガンドが不明な G 蛋白質共役受容体（オーファン GPCR）に対するリガンド探索法が次々に開発され、新しい生理活性ペプチドの発見が相次いでいる。多くの新しい生理活性ペプチドは当初機能不明であるが、これまでの研究からストレス、食欲、覚

醒、代謝、生殖、免疫、ガン転移などに深く関わっていることが明らかとなり、それらの科学的な重要性と医薬品としての応用の可能性が非常に注目されている。われわれは 2005 年、視床下部に発現しているオーファン GPCR に対する新しい生理活性ペプチド、ニューロメジン S (NMS) を発見した。NMS は

新規の生理活性ペプチドであり、その生理作用は全く未知であった。

2. 研究の目的

NMS の遺伝子配列、ペプチド構造、受容体との関係などの生化学的性質を調べたところ発現分布の結果から、NMS は摂食調節に関与していると考えられたので、NMS の摂食調節作用について調べた。その結果、既知のペプチドよりも強い摂食抑制作用を示すことを発見したさらに、視交叉上核での NMS の発現には日内リズムがあること、また、NMS をラットに投与すると体内時計の位相を変化させることより、NMS に体内時計調節作用があることが明らかになった。このように NMS には様々な生理作用があると考えられた。本研究では、新しい生理活性ペプチド NMS の摂食調節機構さらに、体内時計調節、免疫応答、生殖機構への関与を明らかにすることを目的とした。



3. 研究の方法

(1) 機能解析ツールの作成

① NMS ノックアウトマウス

すでにNMS ノックアウトマウス (NMS KO マウス) を作出しているが、129SV/J のES 細胞を使用したため、C57BL/6J マウスと連続的にバッククロスを行い純系化を行っている。純系化の目安となる5代目には達しているためこのマウスを用いて実験を行うと同時に、さらにバッククロスを進め、10代目で系統を維持していく。

② マウス特異的NMS抗体の作成

ウサギに免疫しマウスNMS特異抗体を作製する。その後、抗体価チェックを行い、免疫染色、中和実験等に用いる。

(2) NMS の摂食調節作用にて

NMS KO マウスでの変化等を検索する。特に、摂食調節において非常に重要であるレプチン、グレリンとの関連を中心に研究を行う。

(3) NMS の体内時計調節作用について

NMS は体内時計が機能する上でどこに位置しているのかを解明する。

(4) NMSの生殖機能への関与について

NMS がこれら生理作用に関与しているかを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 機能解析ツールの作成

① NMS ノックアウトマウス

既に作出していた NMS KO マウスと C57BL/6J マウスと連続的にバッククロスを10代行いほぼ完全に純系化できた。さらに、NMS のファミリーであるニューロメジン U (NMU) のノックアウトマウスと交配し、NMS/NMU ダブルノックアウトマウスも樹立した。

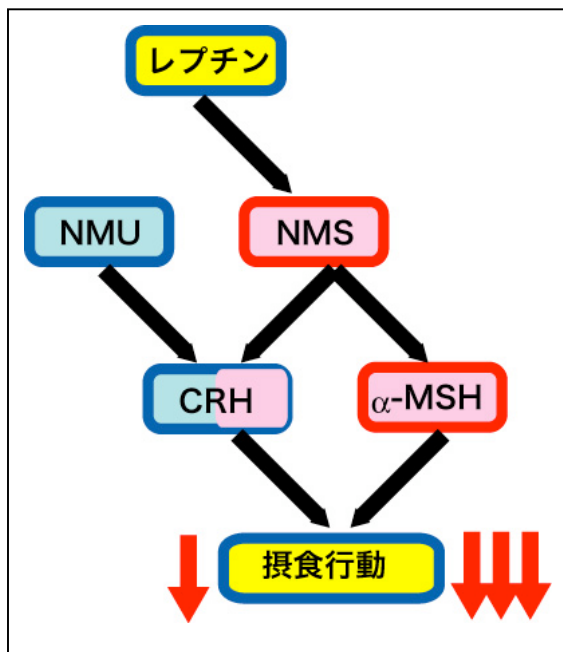
② マウス特異的NMS抗体の作成

作製した抗体がマウス特異的 NMS 抗体であることをラジオイムノアッセイで確認した。また、マウスにおける NMS の各組織での含量を確認できた。

いずれのツールも国内外ではまだ存在しておらず、今後、これらを用いてより核心に迫る研究が行えると思われる。

(2) NMS の摂食調節作用にて

NMS はこれまでに知られているペプチドと比べ、強力な摂食抑制作用を有していることを発見した。作用機序は、摂食抑制系のレプチンの制御を受け、さらに摂食抑制系の α -MSH, CRF 両者に作用して強力な摂食抑制作用を発揮していることがわかった。ただ、NMS KO マウスでは肥満等の著名な代謝異常は見られないので内在性のNMS がどのように摂食行動に関与しているのか興味深いところである。



(3) NMS の体内時計調節作用について

NMS はラットにおいて強力な体内時計位相変化を引き起こすことを発見した。また、ある決まった時間にだけ摂食を限定する制限給餌状態で餌が来る直前に引き起こされる予知行動に関与している可能性が示唆された。

(4)に関連するがNMS とその受容体は生殖系にも強く発現していることを確認したので、畜産における制限給餌による昼間分娩誘起のメカニズムに関与している可能性もあ

り、その解明により昼間分娩誘起を人為的にコントロールできるようになれば、分娩時の事故の減少、管理者の精神的肉体的負担の軽減、生産性の向上、飼養管理の省力化等を図ることができる可能性があり大変魅力的と思われる。

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6件)

英語論文はすべて査読有り

日本語論文は査読無し

①

Sato T, Kurokawa M, Nakashima Y, Ida T, Takahashi T, Fukue Y, Ikawa M, Okabe M, Kangawa K, Kojima M.

Ghrelin deficiency does not influence feeding performance.

Regul Pept. 145(1-3):7-11;2008

②

Miyazato M, Mori K, Ida T, Kojima M, Murakami N, Kangawa K.

Identification and functional analysis of a novel ligand for G protein-coupled receptor, Neuromedin S.

Regul Pept. 145(1-3):37-41;2008

③

Kojima M, Ida T, Sato T.

Structure of Mammalian and nonmammalian ghrelins.

Vitam Horm. ,77:31-46;2007

④

Sato S, Hanada R, Kimura A, Abe T, Matsumoto T, Iwasaki M, Inose H, Ida T, Mieda M, Takeuchi Y, Fukumoto S, Fujita T, Kato S, Kangawa K, Kojima M, Shinomiya K, Takeda S.

Central control of bone remodeling by

neuromedin U.

Nat Med. 13(10):1234-40.2007

⑤

Ida T, Miyazato M, Naganobu K, Nakahara K, Sato M, Lin XZ, Kaiya H, Doi K, Noda S, Kubo A, Murakami N, Kangawa K.

Purification and characterization of feline ghrelin and its possible role.

Domest Anim Endocrinol, 32(2):93-105;2007

⑥

井田隆徳、児島将康 ニューロメジンUとニューロメジンS

ホルモンと臨床, 881;55-61;2007

[学会発表] (計3件)

①

井田隆徳

制限給餌下での予知行動に対するニューロメジンUの関与について

第146回日本獣医学会

2008年9月25日 宮崎

②

井田隆徳

ニューロメジンS遺伝子欠損マウスの機能解析

第81回日本内分泌学会学術総会

2008年5月17日 青森

③

井田隆徳

新規生理活性ペプチド、ニューロメジンSの摂食行動に対する作用について

第80回日本内分泌学会学術総会

2007年6月15日 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井田 隆徳 (IDA TAKANORI)

久留米大学・分子生命科学研究所・助教

研究者番号 : 00381088