

平成 22 年 4 月 8 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790663
 研究課題名（和文） Nesfatin-1 を介した摂食抑制経路：末梢満腹因子-脳幹-視床下部連携
 研究課題名（英文） Anorectic pathway via Nesfatin-1: cooperation of peripheral satiety factor-brainstem-hypothalamus
 研究代表者 前島 裕子 (MAEJIMA YUKO)
 自治医科大学・医学部・助教
 研究者番号：40438669

研究成果の概要（和文）：本研究は Nesfatin-1 が室傍核（PVN）オキシトシン、延髄孤束核（NTS）プロオピオメラノコルチンニューロンを介して摂食を抑制する機構を明らかにした。さらに、室傍核において、Nesfatin-1 は分泌ペプチドであることを明らかにし、室傍核における局所的な作用においてオキシトシンの分泌を促進することを明らかにした。また上記の摂食抑制機序はレプチン抵抗性を示す動物にでも効果的であることを見出した。

研究成果の概要（英文）：We discovered that Nesfatin-1 induced anorexia via paraventricular oxytocin neurons, proopiomelanocortin neurons in NTS. In addition, we discovered that Nesfatin-1 is secretory peptides, and promote oxytocin release by autocrine or/and paracrine manner in PVN. The anorectic pathway described above is effective in leptin-resistant obese model.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：神経内分泌学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：Nesfatin-1, oxytocin, 室傍核, melanocortin system

1. 研究開始当初の背景

Nesfatin-1 は 2006 年に Oh-I らにより摂食抑制ペプチドとして報告されたもので、その摂食抑制のメカニズムは全く分かっていなかった。

2. 研究の目的

本研究は Nesfatin-1 の摂食抑制経路の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) ICV Nesfatin-1 投与による脳内 c-fos 発

現を調べた。

- (2) ICV Nesfatin-1 投与後の c-fos とオキシトシンニューロンの共局在を調べた。
- (3) Nesfatin-1 の単離 PVN オキシトシンニューロン活性化を調べた。
- (4) Nesfatin-1 による摂食抑制がオキシトシンを介しているかを調べた。
- (5) PVN スライスを作成し、Nesfatin-1 がオキシトシン分泌を促進するかを調べた。
- (6) 電子顕微鏡で Nesfatin-1 の免疫染色をした。
- (7) オキシトシンの摂食抑制が POMC を介するかを調べた。
- (8) 単離 NTS POMC ニューロンをオキシトシンが直接活性化するかを調べた。
- (9) NTS POMC ニューロンにオキシトシンの投射があるか組織学的に調べた。

4. 研究成果

Nesfatin-1 は PVN オキシトシンニューロン延髄孤束核 POMC ニューロンを介して摂食抑制することが明らかになった。本研究は Nesfatin-1 は分泌ペプチドであることを電子顕微鏡で確認し、Nesfatin-1 が Oxytocin の分泌を促進すること、さらにはその oxytocin が投射先である NTS POMC ニューロンを活性化することまで明らかにした。本成果には大きく二つの新規性を有しており、一つは Nesfatin-1 がオキシトシンの分泌を促進することであり、二つめは PVN のオキシトシンの標的細胞の一つが POMC ニューロンであることを明らかにしたことである。上記の成果は国内外において高いインパクトを与え、オキシトシンを摂食調節ペプチドとして確立した。

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 1 件)

Yuko Maejima, Udval Sedbazar, Shigetomo Suyama, Daisuke Kohno, Tatsushi Onaka, Eisuke Takano, Natsu Yoshida, Masato Koike, Yasuo Uchiyama, Ken Fujiwara, Takashi Yashiro, Tamas L. Horvath, Marcelo O. Dietrich, Shigeyasu Tanaka, Katsuya Dezaki, Shinsuke Oh-I, Koushi Hashimoto, Hiroyuki Shimizu, Masanori Nakata, Masatomo Mori, and Toshihiko Yada.

Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular Nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metabolism* (査読有), 10, 355-365. 2009.

[学会発表] (計 3 件)

- (1) Yuko Maejima, Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia via melanocortin pathway. March 30th, 2010. Kyoto International Conference Center (Kyoto)
- (2) 前島 裕子, Nesfatin-1 の室傍核オキシトシンを介した摂食抑制機構、第 30 回日本肥満学会、2009 年 10 月 8 日、浜松アクロシティ (浜松)
- (3) 前島 裕子, Nesfatin-1 は室傍核オキシトシン神経を介しメラノコルチン依存性に摂食を抑制する 第 82 回日本内分泌学

会、2009年4月24日、群馬県民会館（前橋）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 前島 裕子 (MAEJIMA YUKO)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：40438669