

平成22年 5月29日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790665

研究課題名（和文） 摂食亢進ホルモン・グレリンによる自律神経の恒常性維持機構

研究課題名（英文） Homeostatic mechanism of the autonomic nerve by ghrelin

研究代表者

佐藤 貴弘 (SATO TAKAHIRO)

久留米大学・分子生命科学研究所・准教授

研究者番号：50368883

研究成果の概要（和文）：本研究では、グレリンによって自律神経機能がどのように調節されるかを検討した。その結果、グレリンが血圧・心拍や体温を低下させ、消化管運動を亢進させることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：Our results showed that ghrelin decreases blood pressure and body temperature and promotes gastric motility. Thus, ghrelin is an important hormone for homeostatic mechanism of the autonomic functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
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：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：内分泌学

1. 研究開始当初の背景

グレリンは、胃や脳から分泌されるエネルギー代謝調節ホルモンであり、摂食亢進や脂肪蓄積などの生理作用を持つ。これまで、我々はグレリンの微量定量法を開発し、中枢におけるグレリンの生合成・分泌機構や生理作用を明らかにしてきた。その過程で、グレリンの投与により視床下部や延髄の神経活動が上昇することを見出した。そこでグレリンが生体の恒常性維持に重要な役割を持つ

と考え、グレリン遺伝子を持たないグレリンノックアウトマウス(以下、KOマウス)を作出した。このマウスの摂食行動や糖脂質代謝は正常だったが、血圧や体温の日内リズムに著しい異常を示した。一方、行動リズムは正常だったことから、血圧や体温の日内リズムに見られる異常は行動性の調節によるものではなく、中枢レベルで自律神経の調節系に異常が生じたためだと考えられた。

2. 研究の目的

(1) 自律神経活動に対するグレリンの作用機序の解明

(2) グレリンノックアウトマウスにおける自律神経調節異常の解明

① 血圧・心拍に見られる基礎値と日内リズムの異常の解析

② 体温に見られる基礎値と日内リズムの異常の解析

③ 消化管の消化液分泌や蠕動運動に見られる異常の解析

3. 研究の方法

申請者が作出したグレリンノックアウトマウスでは血圧や体温の基礎値や日内リズムが不安定で、これは自律神経の機能障害によると考えられる。そこで本研究では、グレリンが自律神経機能を調節するメカニズムを解明し、グレリンの病態生理学的な意義を明らかにするため、下記の方法で研究を行った。

(1) 自律神経活動に対するグレリンの作用機序の解析

本研究では、グレリンノックアウトマウス（以下、KOマウス）において、血圧や体温の基礎値や日内リズムに異常が生じる機序を主に神経回路を調べることによって解析した。

① グレリンが中枢へシグナルを伝える経路の解析：

最近、KOマウスの腹腔内に浸透圧ミニポンプを用いて、グレリン受容体アゴニストであるGHRP-6を長期投与する予備検討を行ったところ、KOマウスの体温が正常になった。このため、自律神経の機能を調節するグレリンの作用は、末梢から分泌されるグレリン由来であると考えられた。末梢のグレリンが中枢へシグナルを伝える経路として、グレリンが血液脳関門を通過して中枢へシグナルを伝える系と、迷走神経を介して延髄孤側核へと作用する系が考えられた。そこで、迷走神経の切除術を行なった野生型マウスを用いて血圧や体温のリズムにKOマウスと同じような異常が生じるのかどうかを調べた。

② 中枢における神経経路の解析：

グレリンが血圧や体温を調節するまでの中枢内における神経回路を明らかにする目的で、ニューロントレーサーを用いた検討

を行った。

このような実験から、どのような作用機序でグレリンが自律神経の機能を調節し、血圧や体温を一定に保っているのかを明らかにできる。

(2) グレリンノックアウトマウスにおける自律神経異常の解析

本研究では、テレメトリー自動計測システム（現有機器）を用い、生体内に埋込んだ送信器によって、動物にストレスを与えることなく経時的にKOマウスの血圧や体温を観察した。いずれの実験でも、(1)で明らかにする中枢における神経回路の動きとあわせて検討した。

① 血圧・心拍に見られる基礎値と日内リズムの異常の解析：

テレメトリー自動計測システムを利用した心拍変動のパワースペクトル解析を行なうと、交感・副交感神経の活動を解析できる。そこで、KOマウスと野生型マウスの血圧と心拍を検討後、心拍の変動と交感・副交感神経の活動を測定した。

② 体温に見られる基礎値と日内リズムの異常の解析：

暑熱・寒冷環境下や絶食などの低エネルギー状態において、KOマウスの体温と、体温調節や熱産生に関わるレプチンやTRHなどのホルモン、UCP-1などの遺伝子発現量の変化などを検討する。また、行動性体温調節との関わりを明らかにするために、行動量の計測も行なった。これらの実験から、グレリンによる自律神経の調節を介した糖脂質代謝の制御と体温調節に対する作用を明らかにできた。

③ 消化管の蠕動運動の解析：

予備検討から、KOマウスでは胃内容排出能が低下しているなどの消化管運動における障害を見出した。消化管機能は副交感神経である迷走神経の調節を受けるので、消化液分泌や消化管蠕動運動などを検討した。

このような実験から、グレリンノックアウトマウスに観察される、血圧・心拍、体温、消化管機能の異常がどのようなメカニズムによって生じるのかを明らかにし、グレリンの病態生理学的意義の一端を明らかにできた。

4. 研究成果

本研究では、主として次のようなことを明らかにした。

(1) 自律神経活動に対するグレリンの作用機序の解析

① グレリンが中枢へシグナルを伝える経路の解析：

末梢のグレリンが中枢へシグナルを伝える経路として、グレリンが血液脳関門を通過して中枢へシグナルを伝える系と、迷走神経を介して延髄孤側核へと作用する系を予想した。そこで、迷走神経の切除術を行なったところ、野生型マウスの体温のリズムがKOマウスと同じような特徴を示した。このことから、胃から分泌されたグレリンは、胃の迷走神経を介してシグナルを中枢の延髄孤側核に伝えていることが示された。

② 中枢における神経経路の解析：

順行性ニューロントレーサーを用いた形態学的な検討から、中枢に伝えられたグレリンシグナルは延髄縫線核へと伝えられることが示された。中枢内の詳細な神経回路については今後の検討が必要である。

(2) グレリンノックアウトマウスにおける自律神経異常の解析

① 血圧・心拍に見られる基礎値と日内リズムの異常の解析：

テレメトリー自動計測システムを利用した心拍変動のパワースペクトル解析から、グレリンが交感神経に抑制的に作用する可能性が示唆された。しかしながら、テレメトリーを利用した場合でも、投与実験ではかなりノイズが入るため、カニューレを通して薬液を投与するなどの手法的な吟味が必要である。

② 体温に見られる基礎値と日内リズムの異常の解析：

絶食時において、KOマウスの体温は低下しにくいことが示された。このとき、体温調節や熱産生に関わるレプチンやTRHなどのホルモン含量は変化しなかった。一方で、UCP-1をはじめとする褐色脂肪組織での遺伝子発現量の変化は、グレリンが体温低下作用を示すことを示していた。行動性体温調節との関わりを明らかにするために、行動量での計測も行なったが、行動パターンに変化は見られなかった。

③ 消化管の蠕動運動の解析：

グレリンは、胃内容排出能をもち、消化

管運動を亢進した。

以上から、グレリンが血圧・心拍、体温、消化管機能などの自律神経機能に重要であること、またその調節機構の一端を明らかにできた。

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)

① 児島将康, 井田隆徳, 佐藤貴弘, 循環体液調節ペプチド-最近の進歩- グレリンの基礎と新たな可能性, 循環器科, 査読無, 64巻, 2008, 468-475

[学会発表] (計7件)

① Takahiro Sato, Masayasu Kojima, Thermoregulation by ghrelin, The 14th International Congress of Endocrinology Satellite Symposium Obesity and Metabolic Syndrome, 2010年3月30日, 京都大学芝蘭会館

② Takahiro Sato, Yuki Nakamura, Takanori Ida, Hiroharu Mifune, Kenji Kangawa, Masayasu Kojima, The physiological role of ghrelin in thermoregulation, The 14th International Congress of Endocrinology, 2010年3月29日, 京都国際会館

③ Takahiro Sato, Takanori Ida, Masayasu Kojima, The analysis of physiological roles of ghrelin in salt sensitive hypertension, The 9th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides: Phylogenetic Aspects of Neuropeptides - from Invertebrates to Humans, 2009年10月2日, 屋久島いわさきホテル

④ 佐藤貴弘, グレリンによる自律神経の調節メカニズムの解明, 第36回日本神経内分泌学会, 2009年9月5日, 北九州国際会議場

⑤ 佐藤貴弘, 中島義基, 中村祐樹, 井田隆徳, 児島将康, 血圧調節におけるグレリンの役割, 第27回内分泌代謝学サマーセミナー, 2009年7月16日, 福井三国観光ホテル

⑥ 佐藤貴弘, 児島将康, グレリン遺伝子欠損マウスからグレリンの生理機能を探る, 第35回日本神経内分泌学会・第23回日本下垂

体研究会合同学術集会、2008年8月28日、
政策研究大学院大学

- ⑦ 佐藤貴弘, 御船弘治, 井田隆徳, 中島義基,
高橋知子, 寒川賢治, 児島将康、グレリンに
よる自律神経機能の調節メカニズムの解
明、第81回 日本内分泌学会学術総会、2008
年5月16日、青森文化センター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 貴弘 (SATO TAKAHIRO)

久留米大学・分子生命科学研究所・准教授

研究者番号：50368883