

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21780247

研究課題名（和文）ソマトスタチンによるニワトリヒナ独自の脳内摂食促進機構の解明

研究課題名（英文）Studies on the chick-specific feeding-stimulatory mechanism regulated by somatostatin

研究代表者

橘 哲也（TACHIBANA TETSUYA）

愛媛大学・農学部・准教授

研究者番号：80346832

研究成果の概要（和文）：

本研究では、脳に存在するソマトスタチンがニワトリヒナの摂食を促進することを明らかにした。ソマトスタチンの摂食促進作用には少なくともソマトスタチン2、3および5受容体が関与していることを見出し、また視床下部を介していることを明らかにした。さらに、ソマトスタチンの作用は成長ホルモン、プロラクチンおよび摂食促進ペプチドであるニューロペプチド Y と関係があることを示唆した。これらの結果は、鳥類の脳内摂食促進機構の解明に寄与するものである。

研究成果の概要（英文）：

The present study revealed that somatostatin in the brain stimulated feeding behavior of chicks. The orexigenic effect of somatostatin is at least partly mediated by somatostatin receptor-2, -3 and -5. In addition, the hypothalamus is related to the effect of somatostatin. It is likely that the orexigenic effect of somatostatin is related to growth hormone and prolactin, which are released from the anterior pituitary, and neuropeptide Y, another orexigenic peptide. These results will contribute to clarify the regulatory mechanism of feeding behavior in chicks.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産・獣医学、畜産・草地学

キーワード：栄養・飼養

1. 研究開始当初の背景

肉用鶏はより早い成長を目標として品種改良されており、その成長速度は卵用鶏の約4倍以上にもなる。その成長は過剰な摂食量によって支えられているが、それは同時に過剰な脂肪蓄積や脚弱・繁殖能力の低下とい

た問題をも引き起こしてしまう。これらの問題を解決するためには「摂食行動の制御」が必要である。肉用鶏の過剰摂食は幼雛期から観察されるので、効率的家禽生産にはヒナの摂食調節機構を理解することが重要と考えられる。近年、脳に作用して摂食行動を制御

する摂食調節因子に関する研究が哺乳類で盛んであり、ニワトリヒナにおいても同様の研究が進められている。ところが、哺乳類の摂食促進因子のほとんどがヒナでは効果がないことが明らかになったため、ヒナの摂食調節機構の解明には鳥類独自の脳内摂食促進機構の解明が必要とされている。

ソマトスタチンは下垂体からの成長ホルモン (GH) の分泌を抑制する神経ペプチドである。これに対し、GH の分泌を促進するホルモンにグレリンや成長ホルモン放出ホルモンがある。グレリンや成長ホルモン放出ホルモンは哺乳類の摂食行動を促進することが知られているが、ヒナではまったく逆に摂食行動を抑制する。したがって、GH 分泌に関する神経ペプチドの摂食行動に対する作用が哺乳類と鳥類で異なっている可能性がある。しかし、ヒナにおいてソマトスタチンが摂食行動にどのような影響を与えるかは未だ明らかにされていなかった。

2. 研究の目的

ソマトスタチンが鳥類独自の脳内摂食調節機構に関わっていると考え、ヒナの摂食促進機構におけるソマトスタチンの役割を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究には主に卵用種ヒナを供試し、ブロイラーヒナ、GH 受容体が欠損した矮性ヒナおよびその正常ヒナも適宜使用した。

(1) 卵用種ヒナにソマトスタチンを脳室内投与および腹腔内投与した後の摂食量を測定した。脳室内投与には Davis の方法 (1979 年) を使用した。

(2) ソマトスタチンの受容体アゴニストを脳室内投与した後の摂食量の変化を調べ、ソマトスタチンの摂食促進作用に関わる受容体の特定を試みた。また、ソマトスタチンおよびその受容体の発現部位を明らかにするため、各組織の mRNA 発現を RT-PCR 法で調べた。

(3) 卵用種ヒナの頭部にステンレスカニューレを挿入・固定する手術を実施し、ソマトスタチンを直接視床下部に投与した後の摂食量の変化を調べ、ソマトスタチンの作用脳部位を調べた。

(4) 内因性ソマトスタチンと摂食行動の関係を調べるため、自由摂食状態および 24 時間絶食した卵用種ヒナの間脳におけるソマトスタチン mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法にて調べた。また、同様の実験をブロイラーヒナにおいても実施し、ブロイラーヒナにソマトスタチンを脳室内投与する実験も実施した。

(5) ソマトスタチンを脳室内投与および腹腔内投与し、その 30 分後の血糖値と血中遊

離脂肪酸濃度を市販の測定キットを用いて分析した、これにより、ソマトスタチンとエネルギー代謝の関係を調べた。

(6) ソマトスタチンを脳室内投与および腹腔内投与し、その 30 分後の血中 GH およびプロラクチン (PRL) 濃度をラジオイムノアッセイ法にて測定した。これにより、これらのホルモンとソマトスタチンの摂食促進作用の関係を調べた。

(7) GH 受容体が欠損した矮性鶏ヒナおよびその正常ヒナにソマトスタチンを脳室内投与し、その後の摂食量を調べた。また、全脳におけるソマトスタチンとソマトスタチン受容体 2、3 および 5 の mRNA 量をリアルタイム PCR 法にて測定した。

(8) 卵用種ヒナにソマトスタチンを脳室内投与し、その 30 分後に間脳を採取した。間脳におけるニューロペプチド Y、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、プロオピオメラノコルチンおよびグレリンの mRNA 量をリアルタイム PCR 法にて測定した。これにより、ソマトスタチンとこれらの神経ペプチドとの関係を調べた。

(9) ソマトスタチンと関わりのある摂食調節因子を探索した。ソマトスタチンは脳および腸に存在しているため、同様の分布を示すニューロメジン B、ニューロメジン C およびニューロメジン S を卵用種ヒナに脳室内投与し、その後の摂食量を調べた。

4. 研究成果

(1) ソマトスタチンを脳室内投与すると、卵用種およびブロイラーヒナにおいて摂食量が有意に増加した (図 1)。ただし、その摂食促進作用の効果の強さは両品種間に違いがなかった。一方、ソマトスタチンを腹腔内投与しても摂食量に変化は見られなかった (図 1)。以上のことから、末梢組織ではなく、脳内のソマトスタチンがヒナの摂食を促進していることが明らかとなった。

(2) ソマトスタチン受容体アゴニストであるバプレオチド (2、5 受容体)、オクトレオチド (2、5 受容体)、BIM23056 (3 受容体)、L-803,087 (4 受容体) および L-817,818 (5 受容体) を脳室内投与した後の摂食量の変化を調べたところ、L-803,087 を除く全てのアゴニストがヒナの摂食行動を有意に促進した。以上の結果から、ソマトスタチン 2、3 および 5 受容体がソマトスタチンの摂食促進作用を仲介していると考えられた。なお、ソマトスタチン 1 受容体については適当なアゴニストが入手できなかったため、現在のところその役割は不明である。

(3) ソマトスタチンを直接視床下部に投与したところ、ヒナの摂食行動が有意に促進された。したがって、ソマトスタチンは視床下部を介して摂食を促進すると考えられる。

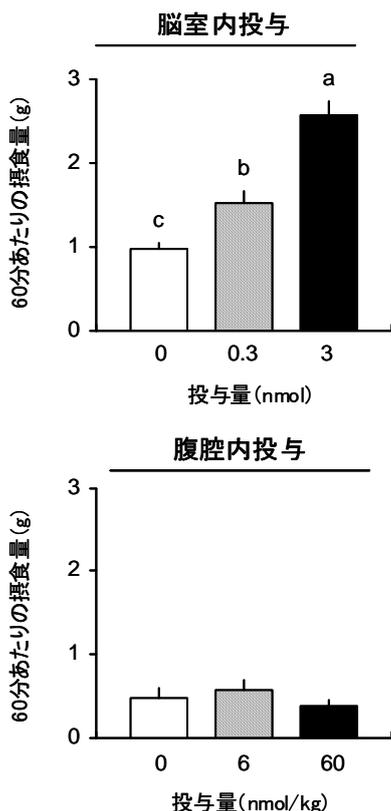


図1 ソマトスタチンの脳室内および腹腔内投与による摂食量の変化
 値は平均値±標準誤差を示す(各群7-10羽)。異符号間に有意差あり(P<0.05)。

(4) 視床下部を含む間脳のソマトスタチン mRNA 発現量を調べたところ、絶食により発現量が増加した(図2)。絶食は食欲を亢進させる刺激であるので、内因性のソマトスタチンが摂食促進に関わっている可能性が高いことが明らかとなった。

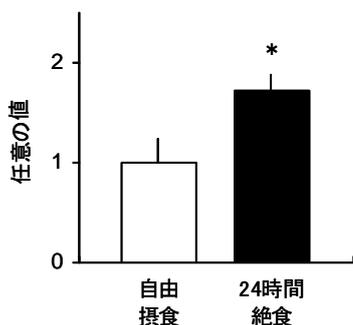


図2 絶食による間脳ソマトスタチンmRNA発現量の変化
 数値は18S rRNA量で補正している。値は平均値±標準誤差を示す(各群5-6羽)。* 自由摂食と比較して有意差あり(P<0.05)。

ブロイラーヒナでも同様の結果が観察されたが、ソマトスタチンの mRNA 発現量は卵

用種の方が高かった。したがって、ソマトスタチンの作用はニワトリ品種間で異なる可能性がある。ただし、ソマトスタチンをヒナに脳室内投与した場合の摂食促進効果は両品種間で違いが見られなかったため、今後は受容体の mRNA 発現量についても調べる必要がある。

(5) 脳室内投与および腹腔内投与のいずれにおいても、ソマトスタチンは血糖値と血中遊離脂肪酸濃度に影響を与えなかった。これは、脳内のソマトスタチンが糖代謝や脂質代謝に影響を与えないことを示唆している。

(6) ソマトスタチンの腹腔内投与により血中 GH 濃度が低下した。一方、脳室内投与では変化が見られなかった。ソマトスタチンの摂食促進作用は脳室内投与においてのみ見られることから、その作用には GH が関係していない可能性が示唆された。また、ソマトスタチンを脳室内投与すると血中 PRL 濃度が有意に低下したため、ソマトスタチンの作用には PRL が関係しているのかもしれない。

(7) GH 受容体が欠損した矮性鶏ヒナおよび正常ヒナにソマトスタチンを脳室内投与したところ、両系統ともに摂食量が増加した。しかし、その摂食促進作用は矮性鶏ヒナの方が強かった。

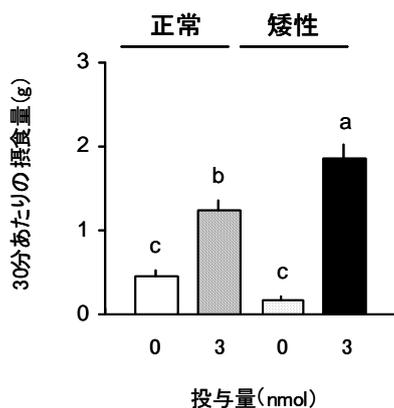


図3 矮性鶏ヒナにソマトスタチンを脳室内投与した後の摂食量の変化
 数値は体重50gあたりで示している。値は平均値±標準誤差を示す(各群7羽)。異符号間に有意差あり(P<0.05)。

さらに、矮性鶏ヒナ的全脳ソマトスタチンおよびソマトスタチン 2 受容体の mRNA 発現量が正常鶏ヒナよりも有意に高かった。(6)の結果では、ソマトスタチンの摂食促進作用には GH が関与していないと考えられるが、矮性鶏ヒナを用いた結果から、GH の関与が残る結果となった。

(8) 摂食促進ペプチドであるニューロペプチド Y と、摂食抑制ペプチドである副腎皮質刺激ホルモンとグレリン、プロオピオメラノコルチンの間脳における mRNA 発現量がソマトスタチンの脳室内投与でどのように変化

するかを調べた。その結果、ニューロペプチド Y の mRNA 発現量のみ有意に減少した。

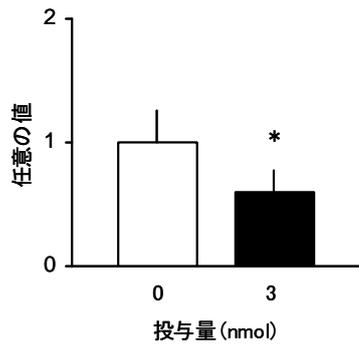


図4 ソマトスタチンの脳室内投与による間脳ニューロペプチド Y mRNA 発現量の変化
数値は18S rRNA量で補正している。値は平均値±標準誤差を示す(各群7羽)。* 自由摂食と比較して有意差あり(P<0.05)。

この結果から、ソマトスタチンの摂食促進作用には間脳の NPY が関与している可能性が示唆された。

(9) ニューロメジン B、ニューロメジン C、ニューロメジン S のいずれを脳室内投与しても、ヒナの摂食行動が抑制された。

(10) まとめ

本研究では、脳内ソマトスタチンがニワトリヒナの摂食行動を促進することを明らかにした。その作用には少なくともソマトスタチン 2、3 および 5 受容体が関与しており、視床下部を介していることを見出した。また、ソマトスタチンの摂食促進作用には、GH、PRL および摂食促進ペプチドである NPY が関与していることを示唆した。これらの結果は、単にソマトスタチンの作用を解明するだけのものではなく、ニワトリの脳内摂食促進機構の解明に寄与するものである。

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 Tachibana T, Cline MA, Khan MS, Ueda H, Hiramatsu K. Feeding responses to central administration of several somatostatin analogs in chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 査読あり 158, 2011, 47-51.
- ② Tachibana T, Matsuda K, Khan SI, Ueda H, Cline MA. Feeding and drinking response following central administrations of bombesin-like peptides in chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 査読あり 156, 2010, 394-399.

- ③ Tachibana T, Matsuda K, Khan MS, Ueda H, Cline MA. Feeding and drinking response following central administration of neuromedin S in chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 査読あり 157, 2010, 63-67.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橘 哲也 (TACHIBANA TETSUYA)

愛媛大学・農学部・准教授

研究者番号：80346832