

論文審査の要旨

報告番号	総研第	555号	学位申請者	NGUYEN THANH TRUNG
審査委員	主査	浅川 明弘	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	桑木 共之	副査	佐藤 友昭
	副査	寺菌 英之	副査	八坂 敏一

Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in the Ventromedial Hypothalamus is Responsible for Food-Intake Behavior by Modulating the Expression of Agouti-Related Peptide in Mice

(視床下部腹内側部の下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドはアグーチペプチドの発現を調節することによりマウスの摂食行動に関与する)

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) は、脳内において視床下部に最も強く発現し、摂食調節を含む視床下部機能に重要である。しかし、これまでの報告において PACAP の摂食調節作用に関して相反する報告が存在する。すなわち、いくつかの報告において、側脳室、視床下部腹内側核、視床下部室傍核、扁桃体中心核、分界条床核に投与された PACAP は摂食を抑制する。対照的に、PACAP ノックアウト (-/-) マウスは正常マウスと比較して摂食が減少することが明らかとなっている。このことから、内因性の PACAP はむしろ摂食を亢進する可能性が考えられるが、その詳細は不明である。そこで、本研究では、自由摂餌下ホームケージ内の PACAP (-/-) マウスの昼間、夜間における摂食量を測定、あるいは絶食-再給餌は 2 日間の絶食の後の摂食量を評価し、agouti-related peptide (AgRP), neuropeptide Y (NPY), cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART), proopiomelanocortin (POMC), steroidogenic factor 1 (SF-1) and PACAP の発現量は RT-qPCR にて測定した。DIG 標識した RNA プローブと抗体を用いた In situ hybridization と免疫組織化学法に加え、視床下部腹内側核および室傍核への PACAP 過剰発現は、PACAP とともに EGFP を CAG プロモータで発現するアデノ随伴ウイルスを用いて行った。オープンフィールド試験を用いて、マウスの活動量を評価した。以上のように PACAP による摂食亢進メカニズムを詳細に解析し、以下の知見を得た。

PACAP (-/-) マウスにおいて、絶食後の摂食量、夜間での摂食量および日々の摂餌量が正常マウスと比較して有意に少なかった。さらに、2 日絶食-再給餌 4 時間後での視床下部において、摂食亢進ペプチドである AgRP (摂食亢進ペプチド) の発現は有意に少なく、POMC (摂食抑制ペプチド) の発現は有意に多かった。同様に、絶食後、再給餌の直前に PACAP アンタゴニスト PACAP₆₋₃₈ を脳室内投与すると、PACAP (-/-) マウスと同様に摂食抑制効果が観察され、さらに再給餌 4 時間後の AgRP の発現が有意に減少した。さらに、アデノ随伴ウイルスを用いて、視床下部腹内側核に PACAP を過剰発現すると、絶食後および夜間の摂食量が有意に増加し、逆に昼間の摂食量が減少傾向を示すとともに、夜間における視床下部 AgRP 発現が有意に増加した。即ち PACAP は夜間や絶食後のタイミング特異的に、PAC1 受容体を介して AgRP や POMC を含む視床下部の摂食関連神経ペプチドの発現に影響を与え、摂食行動を促進することが明らかになった。

本研究は、初めて腹内側核の PACAP による摂食亢進メカニズムを明らかにし、生理活性ペプチドネットワークによる摂食調節機序における PACAP の摂食亢進因子としての生理的役割を解明した点において、大きな学術的貢献をなした。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。