

セロトニン枯渇モデルラットの給餌制限下における 視床下部摂食関連ペプチド変化の解明



産業医科大学医学部第1生理学

吉村 充弘

(2014年度 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞 受賞)

この度は、非常に伝統ある日本生理学会における入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞を賜り、大変光栄に存じます。偏に、共著者の皆様方の多大なるご協力の賜物であると痛感している次第でございます。私達は脳内セロトニン (5-HT; 5-hydroxytryptamine) 系と視床下部摂食関連ペプチドに焦点を当て、これらの相互連関の可能性について報告いたしました。

5-HT は摂食調節を含めた様々な生理機能や行動に関与していることは古くから知られていますが、摂食調節に係る詳細なメカニズムは明らかにされていません。一方、パラクロロフェニルアラニン (PCPA; *p*-chlorophenylalanine) の末梢投与はセロトニン合成を阻害し、2日間連続腹腔内投与後に95%の視床下部セロトニン枯渇を引き起こすことが報告されております。本研究では、PCPA 腹腔内投与を行うことにより、視床下部セロトニン枯渇モデルラットを作成し、48時間の絶食を行った際の脳内セロトニン系と視床下部摂食関連ペプチドとの関連を、*in situ* ハイブリダイゼーション法 (ISH 法) を用いて解明することを目的としました。

成熟雄性 Wistar 系ラットを生食腹腔内投与 + 自由給餌群、生食腹腔内投与 + 48時間絶食群、PCPA 腹腔内投与群 + 自由給餌群および PCPA 腹腔内投与 + 48時間絶食群の4群に分けました。実験終了後に断頭を行い、視床下部の薄切切片を作成後、ISH 法を用いて、視床下部摂食関連ペプチドの発現を解析しました。PCPA 投与は視床下部摂食関連ペプチドの遺伝子発現に影響しませんで

した。生食腹腔内投与 + 48時間絶食群では視床下部弓状核 (ARC; arcuate nucleus) におけるプロオピオメラノコルチン (POMC; *proopiomelanocortin*) およびコカインアンフェタミン調節転写因子 (CART; *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*) の遺伝子発現が著明に低下し、ニューロペプチド Y (NPY; *neuropeptide Y*) の遺伝子発現が顕著に増加しましたが、PCPA 腹腔内投与 + 48時間絶食群においては、これらの変化を認めませんでした。以上の結果から、脳内セロトニン系は絶食下において視床下部 ARC における POMC、CART および NPY 遺伝子発現に関与していることが示唆されました。

本研究は、脳内セロトニン系が視床下部摂食関連ペプチドに与える影響を明らかにしたものであり、セロトニンが関与する、肥満症をはじめとした様々な摂食調節異常症の新たな治療ターゲットの開発になり得るものと考えております。

末筆ながら、今日まで温かくご指導・ご支援いただいた故・吉松博信教授、上田陽一教授をはじめとした共同研究者の先生方に深謝いたしますとともに、日本生理学会の益々のご発展を祈念いたします。

略歴

- 2005年 大分大学医学部医学科卒業
- 2015年 産業医科大学医学部大学院博士課程修了 (第1生理学)
- 2015年 産業医科大学医学部第1生理学産業医学基礎研究医員