

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	犬塚 恵
論文題目	C-Type Natriuretic Peptide as a New Regulator of Food Intake and Energy Expenditure (新規の摂食・エネルギー消費調節ペプチドとしてのC型ナトリウム利尿ペプチドの意義)		
(論文内容の要旨)			
<p>C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)は最初に脳から単離されたが、その後、血管内皮、成長板軟骨などに発現し、動脈硬化病変抑制、内軟骨性骨化促進、臓器線維化抑制作用などを発揮することが報告されている。一方、摂食・エネルギー消費調節の中樞である視床下部において、CNPとその受容体であるグアニル酸シクラーゼ(GC)-Bの発現が報告されてきたが、CNPノックアウトマウス(CNP-KOマウス)は著しい低身長を示すため、骨格異常の影響が除外できず、摂食・エネルギー消費調節におけるCNPの意義は不明のままであった。</p> <p>本研究では、CNP-KOマウスとCNPを軟骨特異的に発現するトランスジェニックマウス(CNP-Tgマウス:マウスII型コラーゲン$\alpha 1$鎖プロモーター)を交配し、軟骨のみでCNP発現を回復させ、吻臀長を改善させたCNP-Tg/KOマウスを作成し、摂食・エネルギー消費調節におけるCNPの意義を検討した。</p> <p>雄性的CNP-Tg/KOマウス、野生型C57BL/6マウス、軟骨特異的CNP発現をCNP-Tg/KOマウスと共通の背景として持つCNP-Tgマウスよりなる3群のマウスを用いて比較検討した。CNP-Tg/KOマウスは、CNP-Tgマウスと比較して、15週齢以後に体重増加の抑制を認め、20週齢において体脂肪量が50%の減少を認めた。また、CNP-Tg/KOマウスは、17週齢で実施したインスリン負荷試験においてインスリン感受性が有意に亢進していた。</p> <p>CNP-Tg/KOマウスでは、CNP-Tgマウスと比較して、48時間絶食による体重減少率が大きく、明期における非活動時の直腸温が1.1℃上昇していた。CNP-Tg/KOマウスの褐色脂肪組織において、熱産生に関与する脱共役蛋白(UCP)-1、脂肪酸酸化に関与するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)-1、そして、これらの発現をβアドレナリン受容体の制御下で促進する転写因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γコアクチベーター(PGC)-1α、II型ヨードチロニン脱ヨウ素酵素(Dio2)の遺伝子発現がおおよそ2倍に亢進し、酸素消費量が増加していた。また、CNP-Tg/KOマウスでは、尿中ノルアドレナリン排泄量が有意に増加しており、褐色脂肪組織におけるUCP-1遺伝子発現亢進がβ遮断薬であるプロプラノロールの腹腔内投与により消失した。野生型およびCNP-Tgマウスにおいて、CNPの遺伝子発現は褐</p>			

色脂肪組織では認められず、野生型C57BL/6マウスに対するCNPの脳室内投与により、褐色脂肪組織におけるPGC-1 α とDio2の遺伝子発現が抑制された。

CNP-Tg/KOマウスでは、CNP-Tgマウスと比較して、自由摂食において21%、48時間絶食後再摂食において61%の摂食量低下を認めた。48時間絶食後のCNP-Tg/KOマウスの視床下部では、摂食促進ペプチドであるニューロペプチドY、Agouti関連ペプチドの遺伝子発現増加が、CNP-Tgマウスと比較して有意に亢進していた。一方、CNP-Tg/KOマウスでのグレリン皮下投与による摂食促進作用は、CNP-Tgマウスよりも有意に亢進していた。

以上、本研究により、CNPの新しい中枢作用として、交感神経活動抑制を介したエネルギー消費抑制および熱産生抑制作用が示唆された。その機序と摂食に対するCNPの生理作用については、今後の更なる検討が必要である。本研究は、新規の摂食・エネルギー消費調節系としてのCNP/GC-B系の意義を示唆するものである。

(論文審査の結果の要旨)

C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)は軟骨や中枢神経系に発現しているが、CNPノックアウトマウス(KO)は内軟骨性骨化が障害され著しい低身長を示す。このCNP-KOと軟骨でCNPを発現するCNPトランスジェニックマウス(Tg)との交配にて、軟骨のみでCNPの発現を回復させ、低身長を改善させたCNP-Tg/KOを作製した。CNP-Tg/KOでは、軟骨特異的CNP発現を共通の背景とする対照のCNP-Tgと比較して、体重と体脂肪量に有意の減少が認められた。同時に、褐色脂肪組織で、熱産生を促進する脱共役蛋白(UCP)-1とUCP-1発現を促進するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ コアクチベーター(PGC)-1 α の遺伝子発現が亢進し、酸素消費量が増加していた。CNP-Tg/KOでは尿中ノルアドレナリン排泄量が有意に増加しており、褐色脂肪組織のUCP-1遺伝子発現亢進が交感神経 β 受容体遮断薬により消失し、野生型マウスでは褐色脂肪組織のPGC-1 α 遺伝子発現がCNP脳室内投与により低下した。以上より、CNPの中枢における生理作用として、交感神経活動抑制を介したエネルギー消費抑制および熱産生抑制作用が初めて示唆された。摂食に対するCNPの生理作用については、今後の更なる検討が必要である。

以上の研究はCNPによる摂食・エネルギー消費調節機構の解明に貢献し、肥満とやせの病態の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成22年7月23日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。