氏　　　　名　藤川哲兵（ふじかわてっぺい）
学位(専攻分野)　博　士（農　学）
学位記番号　農　博　第　1684　号
学位授与の日付　平成20年3月24日
学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻　農学研究科食品生物科学専攻
学位論文題目　Study on the regulation of fatty acid oxidation by central nervous system
（中枢神経系による脂肪酸酸化調節機構に関する研究）
論文調査委員　（主　査）教　授　伏木　亨　教　授　井上國世　教　授　河田照雄

論文内容の要旨

運動後の脳脊髄液中ではサイトカインの一種であるtransforming growth factor-beta（TGF-beta）の活性化が起こる。TGF-betaの脳内投与によって，ラットの自発行動量の低下のみならず末梢での脂肪酸の酸化が促進されることが明らかとなっている。運動によって生じた脳内TGF-betaが脂肪酸酸化を高めることによって糖質を節約する代謝応答を示唆するものと推定されているが，その具体的なメカニズムは明らかになっていなかった。本研究では中枢神経系による脂肪酸酸化調節の機序を明らかにするとともに，脂肪の代謝阻害剤を用いて脳内TGF-betaが疲労と末梢での脂肪代謝に及ぼすメカニズムを検討している。その内容は次のように要約できる。

1．中枢神経系による末梢のエネルギー代謝調節に視床下部が関与することを示唆する多くの報告があり，視床下部に投射するノルアドレナリン作動性神経が血中脂肪酸濃度の増大に寄与しているとの報告もある。そこで本論文では脳内TGF-betaが視床下部ノルアドレナリン作動性神経を活性化して運動中の脂肪酸酸化を促進しているとの仮説を立て，視床下部におけるノルアドレナリン作動性神経の活動を*in vivo* brain microdialysis法を用いて測定している。その結果TGF-beta脳内投与により視床下部腹内側核および室傍核における細胞外ノルアドレナリン濃度が対照群と比較して上昇することを明らかにした。

2．神経毒である6-hydroxydopamineを用いて，ラットの腹内側核および室傍核に投射するノルアドレナリン作動性神経を破壊した。このラットを用いた神経応答の解析によって，脳内TGF-betaが腹内側核および室傍核を介して脂肪酸酸化を促進していることを示した。

3．脂肪などのエネルギー代謝異常は疲労を引き起こす原因の一つと考えられている。本論文では脂肪酸酸化阻害剤であるmercaptoacetate（MA）を用いてエネルギー代謝異常モデルラットを作成し，自発行動量および脳内TGF-betaの濃度変化を調べた。その結果，MA腹腔内投与時には脳内TGF-betaが増加することを明らかにした。MA腹腔内投与による自発行動量の低下は抗TGF-beta抗体の脳内投与により消失した。迷走神経を切除したラットではMA腹腔内投与後の自発行動量低下ならびに脳内TGF-beta活性化が生じないことが明らかになった。以上の知見は，肝臓における脂肪酸酸化異常が迷走神経を介して脳内に伝達され，脳内TGF-betaを活性化し，自発行動量の低下および脂肪酸酸化亢進シグナルを発していることを示すものである。

これらの結果は，運動などによって脂肪酸酸化エネルギーが不足した場合，その情報が迷走神経を介して中枢神経系へと伝達され，脳内TGF-betaが活性化され，防御反応として自発行動量の低下や脂肪酸酸化の促進が生じることを強く示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

疲労とエネルギー代謝とは密接な関係にあり，当初，疲労物質として発見された脳内TGF-betaは疲労時の代謝調節の鍵

を握る物質であると考えられる。本研究では脳内TGF-betaの作用機序を解析し，中枢神経系による脂肪酸酸化調節機序を明らかにするとともに，脂肪の代謝阻害剤を用いて脳内TGF-betaが疲労と代謝変化に果たす役割を検討している。評価できる主な成果は以下の通りである。

１．視床下部におけるノルアドレナリン作動性神経の活動をbrain microdialysis法を用いて測定し，TGF-beta脳内投与により視床下部腹内側核および室傍核における細胞外ノルアドレナリン濃度が上昇することを見出した。

２．腹内側核 および室傍核 に投射するノルアドレナリン作動性神経を破壊したラットを用いて，脳内TGF-betaが腹内側核 および室傍核を介して脂肪酸酸化を亢進していることを示した。

３．脂肪酸酸化阻害剤であるmercaptoacetate（MA）を用いてエネルギー代謝異常モデルラットを作成し，自発行動量および脳内TGF-betaの増大を調べた結果，MA腹腔内投与によって脳内TGF-betaが増加すること，またMAによる自発行動量の低下は抗TGF-beta抗体脳内投与により抑制されることを明らかにした。

４．迷走神経を切除したラットではMA腹腔内投与後の自発行動量低下が観察されないことを示し，肝臓における脂肪酸酸化異常が迷走神経を介して脳内に伝達されてしていることを明らかにした。

以上のように，本論文は，運動やエネルギー代謝の変化が中枢神経系を介して脂肪酸酸化を促進するメカニズムを明らかにし，運動時におけるエネルギー代謝変化のメカニズム解明の糸口を与えたものであり，栄養科学，食品科学，動物行動学，食品健康科学の発展に寄与するところが大きい。

よって，本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお，平成20年２月15日，論文ならびにそれに関連した分野にわたり試問した結果，博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。