

氏 名	しん たに みつ よ 新 谷 光 世
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2408 号
学位授与の日付	平 成 13 年 7 月 23 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	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Ghrelin, an Endogenous Growth Hormone Secretagogue, is a Novel Orexigenic Peptide that Antagonizes Leptin Action through the Activation of Hypothalamic Neuropeptide Y/Y1 Receptor Pathway. (内因性成長ホルモン分泌促進因子であるグレリンは視床下部 NPY/Y1 受容体経路を活性化することによりレプチン作用に拮抗する新規の摂食促進ペプチドである)
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 野 裕 教 授 成 宮 周 教 授 中 尾 一 和

### 論 文 内 容 の 要 旨

摂食行動は視床下部における摂食亢進ペプチドと摂食抑制ペプチドのバランスにより決定されており、このバランスの破綻が肥満や神経性食思不振症を含むやせの発症に関与すると考えられている。グレリンはラットの胃より単離同定された新規のアシル化ペプチドであり、強力な成長ホルモン分泌促進作用を有することが知られている。また、グレリンは視床下部弓状核においても発現しており、摂食およびエネルギー代謝調節に関与する可能性が示唆されていた。一方、レプチンは脂肪組織より分泌されるホルモンであり、視床下部の摂食調節ペプチドを介して、強力な摂食抑制及びエネルギー消費をもたらすことが知られている。本研究では、グレリンの中枢性摂食調節作用について検討し、さらにレプチンの摂食抑制作用に対するグレリンの影響を検討した。

#### 1. グレリンの中枢性摂食調節作用

8週齢雄性SDラットにグレリンを側脳室内投与すると用量依存的に累積摂食量の増加が認められた。また、10-11週齢の成長ホルモン欠損ラットである Spontaneous Dwarf Rat においても同様にグレリンの摂食量増加作用が認められた。以上よりグレリンは成長ホルモン分泌を介さずに摂食促進作用を有することが明らかになった。次にグレリンの摂食促進作用における NPY の意義を明らかにするために、グレリンの側脳室内投与が視床下部 NPY 遺伝子発現に及ぼす影響をノーザンブロット法にて検討した。グレリン投与群では生食投与群と比較して視床下部 NPY 遺伝子発現が約1.6倍上昇していることが明らかになった。さらに、NPY/Y1 受容体特異的拮抗薬 J-115814 の単独側脳室内投与では累積摂食量に影響を与えなかったが、グレリンと同時に側脳室内投与することにより用量依存性にグレリンによる摂食促進作用を減弱した。以上よりグレリンの摂食促進作用の少なくとも一部は NPY/Y1 受容体経路を介することが明らかになった。

#### 2. レプチンの摂食抑制作用に対するグレリンの影響

レプチンを8週齢雄性SDラットに側脳室内投与することにより、生食投与群と比較して累積摂食量の低下が認められたが、この低下はグレリンを同時投与することにより用量依存性に減弱した。さらに、レプチン投与群では、生食投与群と比較して視床下部 NPY 遺伝子発現に約35%の低下が認められた。この変化もグレリンを同時投与することにより減弱した。以上よりグレリンは視床下部 NPY 産生増加を介してレプチンの摂食抑制作用と拮抗的に作用することが明らかになった。

本研究により、グレリンは強力な摂食促進作用を有することが初めて証明され、その少なくとも一部は視床下部 NPY/Y1 受容体経路を介することが明らかになった。さらに、グレリンはレプチンの摂食抑制作用に拮抗することが明らかになった。以上より、グレリンが中枢性摂食調節に関与することが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、内因性成長ホルモン分泌促進因子グレリンの中枢性摂食調節作用について検討し、さらにレプチンの摂食抑制作用に対するグレリンの影響を検討した。

8週齢雄性SDラットにグレリンを側脳室内投与すると用量依存的に累積摂食量の増加が認められた。また、10-11週齢の成長ホルモン欠損ラットである Spontaneous Dwarf Rat においても同様にグレリンの摂食量増加作用が認められた。グレリン投与群では生食投与群と比較して視床下部 NPY 遺伝子発現が約1.6倍上昇した。グレリンによる摂食促進作用は、NPY/Y1 受容体特異的拮抗薬を同時投与することにより用量依存性に減弱した。8週齢雄性SDラットにおいて、レプチンの側脳室内投与により生食投与群と比較して累積摂食量の低下が認められたが、この低下はグレリンの同時投与により用量依存性に減弱した。さらに、レプチン投与により低下した視床下部 NPY 遺伝子発現もグレリンを同時投与することにより減弱した。

本研究により、グレリンは強力な摂食促進作用を有することが初めて明らかになり、その少なくとも一部は視床下部 NPY/Y1 受容体経路を介することが証明された。さらに、グレリンはレプチンの摂食抑制作用に拮抗することが明らかになった。以上の研究はグレリンの新たな生理作用の解明に貢献し、中枢性摂食調節機構の解明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のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年6月6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。