

京都大学	博士 (医学)	氏名	山下 唯
論文題目	Brain-specific natriuretic peptide receptor-B deletion attenuates high-fat diet-induced visceral and hepatic lipid deposition in mice. (脳特異的ナトリウム利尿ペプチドB受容体欠損マウスは、高脂肪食により誘導される内臓脂肪および肝臓への脂質蓄積に抵抗性を示す。)		
(論文内容の要旨) 【緒言】 C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)とその受容体、ナトリウム利尿ペプチドB受容体(NPR-B)は脳内に広く発現しており、特に視床下部で豊富に発現している。また、本教室では、CNPをマウスに脳室内投与すると夜間摂食量および絶食後再摂食量が有意に抑制されることを報告してきた。これらの研究結果を踏まえ、本研究では、脳特異的NPR-B欠損マウス(BNDマウス)を作製し、エネルギー代謝調節について検討した。 【方法】 Cre/loxPシステムにより Nestin-Creマウスを用いてBNDマウスを作製し、floxホモマウスをコントロールとした。8週齢のマウスに標準食(SD)あるいは60%高脂肪食(HFD)を8週間与え、16週齢の時点で、体重、吻臀長、摂食量、酸素消費量、体温、臓器重量、組織中あるいは糞便中の脂質含量、血中パラメーター、および各臓器におけるmRNA発現検討を行った。また、肝臓および白色脂肪組織での交感神経活性の評価のために、組織中のノルアドレナリン(NA)含量の測定を行った。 【結果】 <u>標準食(SD)飼育下</u> 体重、吻臀長、摂食量、酸素消費量、体温、臓器重量および糞便中トリグリセリド(TG)含量すべてにおいて、BNDマウスとコントロールとの間に差は認めなかった。 <u>HFD飼育下での摂食量、体重および臓器重量</u> BNDマウスは体重増加が有意に抑制されたが、吻臀長、摂食量、酸素消費量、体温および糞便中TG含量に差は認められなかった。自由摂餌下での血中インスリン、コレステロールおよびレプチン濃度がBNDマウスで有意に低値であった。体重差について検討するために臓器重量を測定したところ、BNDマウスでは、肝臓および腸間膜脂肪重量が有意に減少していた。 <u>HFD飼育下での肝臓および内臓脂肪の解析</u> コントロールの肝臓は脂肪肝を呈し、肝臓のTGおよびコレステロール含量がSD飼育下に比べ有意に増加していた。一方、HFD飼育下のBNDマウスの肝臓重量はSD飼育下と同程度で、TGおよびコレステロール含量はHFD飼育下のコントロールの半分程度までに抑制されていた。さらに組織学的検討でもBNDマウス肝臓への脂質蓄積抑制が確かめられた。腸間膜脂肪では両群間のTG含量に差は認められなかった。次に、肝臓および白色脂肪組織(腸間膜脂肪、精巣上体脂肪、皮下脂肪)での脂質代謝に関連するmRNA発現を検討した。BNDマウスの肝臓では、肝臓への脂質の取り込み、合成、貯蔵の制御に関わるCD36、Mogat1およびFsp27 mRNAの発現がコントロールに比べ有意に低下していた。白色脂肪組織では、BNDマウスの腸間膜脂肪のみでUCP2 mRNA発現が、コントロールに比べ有意に低下していた。 <u>HFD飼育下での交感神経活性の評価</u> HFD飼育下における体重増加抑制作用や肝臓および腸間膜脂肪への脂質蓄積抑制作用の機序を検討するために、肝臓および白色脂肪組織(腸間膜脂肪および精巣上体脂肪)でのNA含量を測定した。いずれの組織でも、BNDマウスとコントロールに差はみられなかつ			

った。視床下部でのmRNAの発現変化末梢臓器での変化につながる脳内の経路の検討のために、視床下部でのmRNAの発現を解析した。HFD飼育下で、摂食調節関連神経ペプチド(NPY, AgRP, POMC, CART)や炎症性サイトカイン(TNF α , IL-1 β , IL-6)のmRNA発現に、BNDマウスとコントロールと間で差は認めなかった

【結論】 中枢のCNP/NPR-B系が高脂肪食により誘導される脂肪肝および内臓脂肪蓄積を制御する可能性が示された。

(論文審査の結果の要旨)

【緒言】 C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)とその受容体、ナトリウム利尿ペプチドB受容体(NPR-B)は視床下部で豊富に発現し、エネルギー代謝調節への関与が示唆される。

本研究では、脳特異的NPR-B欠損(BND)マウスを作製し、エネルギー代謝調節について検討した。**【方法】** Nestin-Creマウスを用いてBNDマウスを作製し、8週齢より8週間

60%高脂肪食(HFD)を与え16週齢で解析した。**【結果】** BNDマウスではコントロールに比べ体重増加が有意に抑制され、肝臓重量や腸間膜脂肪重量が有意に軽くなっていた。

吻臀長、摂食量、酸素消費量、体温および糞便中トリグリセリド(TG)含量に差は認めなかった。コントロールの肝臓は脂肪肝を呈したが、BNDマウスの肝臓は、重量が通常食

飼育下とほぼ同じで、TGおよびコレステロール含量はコントロールの半分程度に抑制されていた。そこで、肝臓での脂質代謝関連mRNA発現を検討したところ、BNDマウス

では、肝臓での脂質取り込み、合成、貯蔵の制御に関わるCD36、Mogat1およびFsp27 mRNAの発現がコントロールに比べ有意に低下していた。また、白色脂肪組織では、腸

間膜脂肪でのみUCP2 mRNAの発現がコントロールに比べ有意に低下していた。**【結論】** 中枢のCNP/NPR-B系が高脂肪食により誘導される脂肪肝および内臓脂肪蓄積を制御する

可能性が示された。

以上の研究は、脳内CNP/NPR-B系のエネルギー代謝調節における役割の解明に貢献し、肥満病態に関連する脂肪肝や内臓脂肪蓄積へ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28年8月8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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降