

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)			
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枢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。 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α1 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。 雄性の 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で 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。 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			

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-1α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)-1α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いて、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-1α 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 2 2 年 7 月 2 3 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。