

## 論文審査の結果の要旨

2月28日(金)19時より、審査員全員出席のもと学位審査会が開かれ、まず申請者が審査要件を満たしていることを確認した。

摂食調節のメカニズムは、現在、「エネルギーホメオスタシス」の観点から、末梢と中枢の両面より精力的に研究が進められている。現代社会のかかえる肥満、生活習慣病の問題、またストレス性の過食、食欲低下、QOL低下等、関連する臨床課題も多岐にわたる。そこには「脳腸相関」の言葉が示す通り、中枢神経と消化管に共通するペプチド性伝達物質や生理活性物質、求心性および遠心性情報に基づく生理的変化の相互作用が介在し、エネルギー摂取と需要の乖離、報酬系の発動する依存現象、ストレス適応とその破綻、など生理学的、病態生化学的に非常に興味深い多数の問題が未解決のままに残されている。

CRF(或いはCRH、副腎皮質刺激ホルモン放出因子)は視床下部ホルモンならびに中枢神経ペプチド性伝達物質であるが、ウロコルチン(UCN1)はその受容体であるCRF1あるいはCRF2受容体を強力に活性化するアゴニストとして知られている。CRFは本来ストレス受容時に下垂体前葉からACTHを放出させ、いわゆるHPA軸の中心的役割を担うが、同時に摂食抑制に関与する。これまでにCRF、CRF受容体およびセロトニン(5-HT)受容体活性化などが摂食抑制作用を持つ事は知られているが、それらがどのように関連し、また脳内のどの部位で機能を発揮するかについての詳細は未解明であった。本研究はこの問題に対し、ストレス性摂食抑制の実験動物モデルとして7週齢オスSDラットの側脳室にUCN1投与を行い、誘発される摂食抑制に対するセロトニン受容体拮抗薬の作用を検討した。また、ウロコルチン刺激による脳内諸核のニューロン活動とセロトニン受容体タンパク質発現、POMC(プレオピオメラノコルチン)遺伝子活性化の関係を免疫組織化学およびRT-PCR法により検討した。

結果としてまず、UCN1投与によりその後1-6時間にわたり観察される摂食抑制は、5-HT<sub>2c</sub>受容体拮抗薬の同時腹腔内投与により有意に減弱した。一方、5-HT<sub>2b</sub>受容体拮抗薬の投与によつては影響を受けなかった。よつて、CRF受容体を介する摂食抑制に5-HT<sub>2c</sub>受容体活性化が必要であることが示された。摂食に関係する脳部位の中で、UCN1投与により活性化した部位をニューロン活動のマーカーであるc-Fosタンパク質の組織学的検索により検討したところ、視床下部ではARC(弓状核)、VMH(腹内側視床下部)とPVN(室傍核)、延髄ではNTS(孤束核)とRVLM(延髄吻側腹外側核)、さらにAMG(扁桃核)に顕著な発現上昇が見られた。また、5-HT<sub>2c</sub>受容体のUCN1依存的発現はこれらの中で、VMH、NTSに顕著であったが、c-Fosと5-HT<sub>2c</sub>受容体の二重染色による共発現を細胞レベルで確認すると、VMH、PVN、NTS、RVLM、AMGで有意な上昇があった。一方、PVNのPOMC(摂食抑制作用を持つ $\alpha$ MSHや、HPA軸のACTHなどのプロホルモン)ニューロンは、生理的にはCRFに反応してACTHを放出すると同時に摂食抑制に寄与する事が知られているため、その関与を検討したが、ARC-PVNを含む視床下部とNTSを含む延髄組織いずれにおいても、UCN1によりPOMC mRNA発現が変動することはなかった。

以上より、ウロコルチン誘発性の急性摂食抑制にはセロトニン<sub>2c</sub>受容体活性化が密接に関係し、それらがはたらく脳内部位としてPVNを始めとする幾つかの核を示唆することができ

た。

プレゼンテーションにひき続き、各審査員より以下のような質疑がなされた。

- 1) PVN の CRF ニューロンと縫線核セロトニンニューロンの関係
- 2) ウロコルチンの生理的な産生部位はどこか
- 3) ストレスでセロトニン系はどのような動態を示すか
- 4) 痛覚受容に関係するシステムとの関連はないか
- 5) 報酬系、ドーパミン系の関与はないか
- 6) 薬物投与方法として、ウロコルチンを側脳室への注入、セロトニン拮抗薬は腹腔内注射で行った意味は何か
- 7) これに関連して、それぞれの薬物は視床下部、脳幹の核に直接作用するのか、別な神経系を介する間接的作用ではないのか
- 8) 末梢からのグレリン、或いはレプチンなどの影響はないか
- 9) 同じく、投与薬物が消化管運動に影響している側面はないか
- 10) CRF 受容体とセロトニン 2c 受容体が詳細にはどういう関係にあるのか。上流-下流の関係か、並列で相互作用しているのか。

これらに対し申請者は、いずれにも疑問点の本質をよく把握し、広範な基礎知識、あるいは傍証的な実験データを示しつつ的確、明晰に、終始落ち着いて応答した。なかでも #10 の問題は主査の感ずるところ、本研究においてもっとも核心的課題と思われるが、その指摘には直ちに問題点を理解し、現時点では解明できていない事を公平に認め今後の展望を述べた。以上のように、発表、質疑の全体を通じて、申請者の学識、経験、態度、人格は医学博士を授与するに相応しいと判断し、審査結果は「適格」とした。