

報告番号	甲 栄 第 263 号	氏名	宮武 由実子
題 目	Intracerebroventricular injection of ghrelin decreases wheel running activity in rats (グレリンの脳室内投与はラットにおいて回転カゴ運動を減少させる)		
<p>【背景】運動が健康にとって様々な利点をもたらすことは広く知られているが、肥満者は健常者と比較して運動量が少ないと報告されている。更に、運動意欲を司る分子メカニズムはほとんど明らかとなっていないのが現状である。運動モチベーションの向上に伴う自発運動量の増加は生活習慣病の治療に有効であると考えられることから、我々は自発運動が中枢神経系を介して制御されている可能性に関して、高自発運動モデルラットであるSpontaneously running tokushima-shikoku rat (SPORTSラット)を用いて検討を実施した。このラットは自発運動量の多いWistarラットの近交配により確立された高自発運動モデルラットである。</p> <p>【方法】(1) 安静条件下で12週齢まで飼育した雄性Wistar またはSPORTSラットの下大静脈より血漿を採取し、活性型及び非活性型Ghrelin濃度を測定した。(2) 12週齢雄性SPORTSラットに、暗期開始時間の22時に0.9%SalineまたはGhrelin (100μg/kg BW)を腹腔内投与し、24時間の回転カゴ付きケージにおける自発運動量を測定した。更に、ラット側脳室内にガイドカニューレを設置し、0.9%SalineまたはGhrelin (1μg/μl)を投与して腹腔内投与と同様のプロトコルにて測定を実施した。(3) 12週齢の雄性Wistarラット側脳室へガイドカニューレを留置し、Ghrelin阻害剤であるJMV3002を毎日1回、10日間連続投与した際の自発運動量の変化を計測した。(4) Mono Sodium Glutamate (MSG) を生後1週以内に腹腔内投与 (4 mg/g BW) することで視床下部を破壊したSPORTSラット (MSGラット) を作成した後、Ghrelinによる自発運動への影響を検討した。Ghrelinは視床下部を介した摂食亢進作用を示すと報告されていることから、摂食量に関しても測定を実施した。</p> <p>【結果】(1) 血中非活性型Ghrelin濃度はWistarラットと比較して、SPORTSラットにおいて有意に低値を示した。活性型Ghrelin濃度に差は認められなかった。(2) SPORTSラットの側脳室内または腹腔内へGhrelinを投与したところ、自発運動の指標となる回転カゴ運動量の有意な減少が確認された。(3) WistarラットへのGhrelin阻害剤、JMV3002の脳室内への連続投与は自発運動量の増加を示した。(4) MSG投与による視床下部神経破壊モデルラットへのGhrelin脳室内投与は摂食量の増加を認めなかったが、自発運動抑制作用を示した。</p> <p>【考察】血中Ghrelin濃度が低いSPORTSラット脳室内へGhrelinを投与することによって運動量が減少したこと、また、WistarラットへGhrelin阻害剤を投与すると運動量が増加したことから、Ghrelinは中枢神経系を介した自発運動制御作用を持つことが示された。MSGラットにおける脳室内Ghrelin投与は摂食量の増加を示さない一方で自発運動量抑制作用を確認したことから、Ghrelinが視床下部以外の中枢神経系を介して自発運動抑制作用を示すことが示唆された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 263 号	氏名	宮武 由実子
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 高橋 章 副査 竹谷 豊		
<p> 題目 Intracerebroventricular injection of ghrelin decreases wheel running activity in rats (グレリンの脳室内投与はラットにおいて回転カゴ運動を減少させる) </p> <p> 著者 Yumiko Miyatake, Tetsuya Shiuchi, Kazuaki Mawatari, Satomi Toda, Yasuko Taniguchi, Akari Futami, Fukiko Sato, Masashi Kuroda, Mayu Sebe, Rie Tsutsumi, Nagakatsu Harada, Yasuhiko Minokoshi, Tadahiro Kitamura, Koro Gotoh, Masaki Ueno, Yutaka Nakaya, Hiroshi Sakaue. </p> <p> 平成28年 11月 Peptides 87号 12～19ページに発表済 </p> <p> 要旨 運動は健康にとって有用であるが、摂食制御作用をもつペプチドホルモンの中枢神経系を介した運動モチベーション制御機構はほとんど明らかとなっていない。そこで、本研究ではWistarラット同士の近交配により確立された高自発運動モデルラットであるSpontaneously running Tokushima-Shikoku rat (SPORTSラット)を用いて、食欲調節ホルモンGhrelinの運動モチベーションに対する効果とその分子機構の解明を目的として研究を行った。 </p> <p> SPORTSラット血清中の非アシル化Ghrelin値はWistarラットと比較して有意に低値を示した。アシル化Ghrelin濃度に差は認められなかった。また、SPORTSラット腹腔内にGhrelinの単回投与によって、自発運動量は抑制された。反対に、Ghrelin阻害剤であるJMV3002をWistarラットへ1日1回、10日間連続で投与した結果、運動量の有意な増加が認められた。Ghrelinが中枢神経系を介した自発運動制御作用を有することが示されたことから、作用部位の特定のためにGhrelin前駆体から合成されるObestatinに着目した。ObestatinはGhrelinの視床下部弓状核を介した摂食亢進作用に拮抗することが報告されており、Ghrelinとの同時投与によって、既報通り摂食亢進作用は消失したが、自発運動抑制作用は観察された。この結果から、Ghrelinが摂食と自発運動へ及ぼす作用は別々の経路を介して制御される可能性が示唆された。また、グルタミン酸ナトリウムの投与により、視床下部弓状核を破壊したSPORTSラットにGhrelinの脳室内投与を実施したところ、摂食促進作用は消失したが、自発運動抑制作用は認められ、その作用は視床下部以外を介している可能性が示唆された。 </p> <p> 以上より、Ghrelinは中枢神経系を介した自発運動制御作用を持つこと、また、その作用は摂食調節作用とは別の経路を介している可能性が示唆された。本研究は中枢神経系を介した運動モチベーションの分子基盤の一端を明らかにするものであることから、博士(栄養学)の学位授与に値するものと判定した。 </p>			