



自治医科大学

2013 年 4 月 5 日

報道関係者各位

自治医科大学医学部

食欲の体内時計の鍵分子の発見

—ネスファチン上昇と食欲低下の同調—

肥満の主要な原因の一つは摂食の亢進（過食）です。摂食行動は特徴的な生体リズムを持っており、その障害と肥満との関連が現在注目されています。しかし、摂食の体内時計のメカニズムは概ね不明でした。自治医科大学医学部の矢田俊彦教授、Udval Sedbazar 研究員らは、ラットを用いた実験から、室傍核（間脳の視床下部にある神経核の一つ）におけるネスファチンが摂食の体内時計を構成しており、その障害が肥満における摂食リズム障害の一因となることを発見しました。ラットでは、明期早期（朝 9 時、ヒトでは夕食後の時間に相当）に、室傍核においてネスファチン遺伝子発現は上昇するとともに、摂食量は低下します。一方、ネスファチン遺伝子発現が上昇する明期に、ネスファチン作用を阻害する抗体を脳室内に投与すると摂食量が増加しました。さらに、室傍核においてネスファチン遺伝子発現を選択的に阻害するとラットの摂食量が増加しました。実際に、肥満モデルラットとして知られている **Zucker fatty** ラットでは、明期のネスファチン遺伝子発現上昇は室傍核において消失しており、明期や一日の摂食量が著しく増加していました。この肥満ラットの脳室内にネスファチンを投与すると明期における過食が改善しました。本研究は、室傍核ネスファチンを摂食の体内時計構成分子として同定し、さらに摂食障害や生体リズム障害に対する治療標的分子として提案するものです。

本研究成果は、2013 年 4 月 9 日（日本時間 4 月 10 日午前 0 時）に米国学術雑誌「**Biochemical and Biophysical Research Communications**」に掲載されました。

本研究は、科学研究費補助金などの助成によって行われました。

1.研究背景

肥満は増加し続けており、全身と脳の広範な健康障害をもたらすことから、日本および世界で大きな社会問題となっています。しかし、その発症の仕組みは十分にわかっておらず、有効で安全な治療薬はほとんど無い状況です。肥満は摂食亢進（過食）によることが多く、また生体リズム・体内時計の障害を伴うことが多いことが注目されています。さらに、摂食行動は動物種により特徴的なリズム（ヒトは昼間に、ラット・マウスは夜間に食べる）を持っており、その障害と肥満の関連が推察されていますが、摂食を支配する体内時計の形成および障害のメカニズムは概ね不明です。脳の視床下部の中の室傍核は摂食を指令する中枢であり、また自律神経やホルモン分泌の体内時計の中枢の一つとして知られています。室傍核のネスファチンは最近発見された摂食抑制ペプチドです。そこで、ネスファチンが摂食リズムの形成に関わるかを明らかにすることを目指しました。

2.研究内容

正常ラットにおいて、明期早期（朝9時）に室傍核ネスファチン遺伝子発現は上昇し、摂食（食餌摂取量）は低下しており、反対に暗期にはネスファチン遺伝子発現は低下し摂食は上昇していました。このように、室傍核ネスファチン発現と摂食行動の日内変動は逆相関を示しました。そこで、ネスファチン遺伝子発現が上昇し摂食が低下する明期早期に、ネスファチン作用を阻害する抗体を脳室内に投与すると摂食は増加しました。さらに、室傍核選択的にネスファチン遺伝子発現を阻害したところラットの摂食量が増加しました。以上の結果より、室傍核ネスファチンは日周期を示すこと、明期のネスファチン遺伝子発現上昇は明期の摂食抑制と同調し、さらに一日摂食量の抑制にも関与することが明らかとなりました。

次に肥満モデル **Zucker fatty** ラットでは、明期早期の室傍核ネスファチン遺伝子発現上昇は消失しており、明期の摂食量が著しく増加し一日摂食量も増加していました。そこで、ネスファチン遺伝子発現上昇が障害されている明期早期にネスファチンを脳室内に投与すると明期の摂食亢進が著明に改善し一日摂食量増加も改善しました。これらの結果より、明期早期特異的な室傍核ネスファチン発現上昇が明期の摂食を抑制することにより摂食リズムの形成に関与していること、一方肥満においては明期のネスファチン発現上昇が障害されており、明期に特化した過食と摂食リズム障害の一因となっていることを解明しました。本研究は、室傍核ネスファチンが摂食の体内時計の構成分子であることを明らかにし、さらに摂食リズム障害・肥満に対するネスファチンを標的とした時間治療の基盤となるものです。

3.今後の展開

摂食リズムの形成に関与する明期早期の室傍核ネスファチン発現上昇とその肥満における障害のメカニズムを明らかにすることを目指します。まず、ラットは暗期後期にまとめ食いをするので、この食事に誘導される因子が明期早期のネスファチン発現増加をもたらす可能性を想定しています。食事誘導因子のうち、グルコースとインスリンについては既に発表しました(Gantulga et al. 2012)が、レプチンも室傍核ネスファチンの遺伝子発現とニューロン活動を活性化するかを調べます。さらに **Zucker fatty** ラットやヒト肥満の特徴であるレプチン抵抗性がネスファチン発現上昇障害の原因であるかを検討します。次に、ネスファチン発現上昇障害と不適切な時間帯の食事摂取が悪循環を形成している可能性を調べるため、**Zucker fatty** ラットが異常な摂食亢進を示す明期に食餌を除いて食事時間帯を是正することによりネスファチン発現上昇が回復するかを調べます。さらに、末梢投与により室傍核ネスファチンの遺伝子発現とニューロン活動を活性化する物質を探索し、ネスファチンを標的とした肥満の時間治療を開発することを目指します。

論文名

Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 rises in synchrony with feeding suppression during early light phase in rats

[日本語] ラットにおいて明期早期に室傍核 NUCB2/nesfatin-1 が上昇し摂食低下と同調する

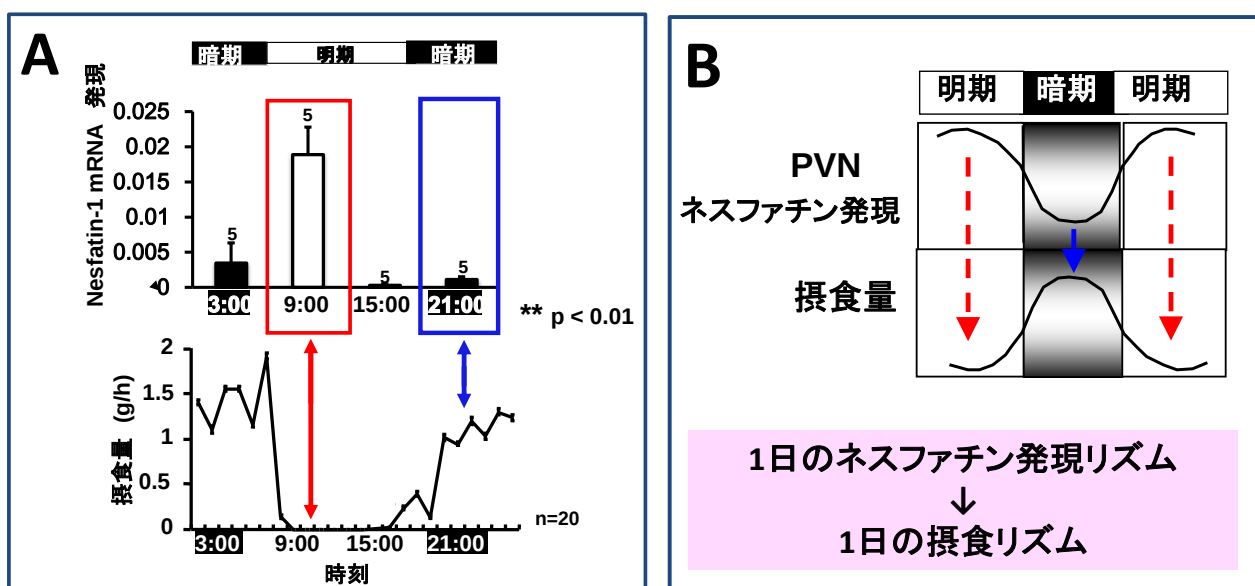
Udval Sedbazar, Yuko Maejima, Masanori Nakata, Masatomo Mori and Toshihiko Yada

Biochemical and Biophysical Research Communications, in press

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

【本発表資料のお問い合わせ先】 自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 教授 矢田俊彦(やだ としひこ) TEL. 0285-58-7320 FAX. 0285-44-9962 E-mail : tyada@jichi.ac.jp	【本リリースの発信元】 自治医科大学大学事務部研究支援課 松枝 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 TEL. 0285-58-7550 FAX. 0285-44-3625 E-mail : shien@jichi.ac.jp http://www.jichi.ac.jp/
--	---

参考図



○補足説明

図 A: 室傍核(PVN)ネスファチン mRNA 発現パターンと摂食パターンの逆相関。ラット PVN ネスファチンの発現量は明期初期に高く、暗期に低いパターンを示す (上段)。一方、ラットの摂食量は明期に低く暗期に高い (下段)。

図 B: 実験結果に基づく仮説の模式図。明期の PVN ネスファチン発現上昇が摂食を抑制し、暗期の PVN ネスファチン発現低下が摂食を亢進させる。PVN ネスファチンの発現リズムが摂食リズム形成に関与する。