

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	劉 甜
論文審査担当者	主 査 菅野 祐幸 副 査 多田 剛 ・ 田淵 克彦
論文題目 Endogenous calcitonin gene-related peptide regulates lipid metabolism and energy homeostasis in male mice (内因性カルシトニン遺伝子関連ペプチドは、雄マウスの脂質代謝およびエネルギー恒常性を調節する)	
(論文の内容の要旨) 〔背景と目的〕カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は、カルシトニン遺伝子の alternative splicing から作られるペプチドであり、血管、心臓、消化管、呼吸器、腎臓、神経系などに広く分布する。CGRP はこれまで主として神経伝達因子や循環調節因子としてとらえられてきた。一方で CGRP は、肝臓、脂肪組織、骨格筋等の代謝関連臓器にも多く発現しているが、CGRP の代謝制御における意義は不明である。そこで本研究では、CGRP ノックアウトマウスを用い、内因性 CGRP と代謝制御の関係について検討した。 〔材料及び方法〕CGRP ノックアウトマウス(CGRP ^{-/-})と野生型の 8 週齢の雄マウスに対して、高脂肪食負荷実験を行った。 〔結果〕CGRP ^{-/-} では、野生型マウスと比較して、体重と内臓脂肪重量増加は共に有意に抑制されていた。CGRP は中枢で多く発現しているが、摂餌量や、視床下部における POMC、CART、NPY、AgRP 等の摂食調節因子の発現には変化を認めず、体重の変化は、摂餌量の変化によるものではないと考えられた。呼気ガス分析において、CGRP ^{-/-} では、普通食下、高脂肪食下の双方において、野生型マウスより酸素消費量および二酸化炭素産出量が有意に亢進していた。次に糖代謝について検討するため、高脂肪食負荷を行ったマウスに対して、糖負荷試験およびインスリン負荷試験を行ったところ、CGRP ^{-/-} では野生型に比較して耐糖能、インスリン感受性が亢進していることが確認された。さらに、CGRP ^{-/-} では血清インスリンおよびレプチンレベルが野生型に比較して有意に低値であった。高脂肪食負荷 CGRP ^{-/-} では、脂肪重量、除脂肪重量共に野生型に比較して低下しており、脂肪細胞肥大および脂肪肝が抑制されていた。白色脂肪組織において、CGRP ^{-/-} では、脂肪の分解に関わる β 3-アドレナリン作動性受容体、ホルモン感受性リパーゼ(HSL)、CGI58、Perillipin、アディポネクチン、PPAR などの発現が野生型に比較して有意に亢進しており、さらにミトコンドリア機能に関わる TFAM、ERR α 、COXIV などの発現が有意に亢進していた。さらに白色脂肪組織における HSL、AMPK の活性化は脂肪の分解を促進し、インスリン投与により抑制されるが、CGRP ^{-/-} では、インスリン投与下でもこれらが保たれていた。一方で、褐色脂肪組織における褐色脂肪細胞特異的マーカーや、白色脂肪組織におけるベージュ脂肪細胞特異的マーカーの発現には変化を認めず、褐色脂肪、ベージュ脂肪には両者の間に大きな変化はないと考えられた。次に、CGRP ^{-/-} および野生型マウスの、普通食負荷時および高脂肪食負荷時の白色脂肪組織を摘出し、イソプロテレノール投与時の培養上清中へのグリセロール放出量を測定することで、実際に両者の脂肪分解能を検討したところ、野生型マウスでは、高脂肪食負荷の脂肪組織の脂肪分解は抑制されているのに対し、CGRP ^{-/-} では高脂肪食負荷時での脂肪分解が保たれていることが確認された。尿中のカテコールアミン代謝物であるノルメタネフリンを計測したところ、CGRP ^{-/-} において有意に亢進しており、CGRP ^{-/-} では交感神経系が亢進していると考えられた。プロプラノロールの投与により、 β 受容体をブロックすると、高脂肪食負荷時の、CGRP 欠失による体重増加抑制効果はなくなり、脂肪分解関連因子やミトコンドリア関連因子の発現の亢進も認めなくなった。 〔結論〕以上の結果から、内因性 CGRP は、循環調節因子に留まらず、生体内の脂質代謝およびエネルギー恒常性の重要な調節因子であることが示された。	