

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：
2. 研究開発課題名：自律神経・ペプチド連関を基軸とするエネルギー代謝と免疫制御機構の解明
3. 研究開発代表者： 中里雅光（宮崎大学医学部）
4. 研究開発の成果

本研究の目標は、自律神経・内分泌・免疫系による統合的制御システムとその物質的基盤ならびに生体の恒常性の破綻、特に肥満とカヘキシア、における病態の理解や治療法の開発、および神経系の炎症抑制が肥満を改善することを実証することであり、生体の恒常性維持に重要な新規ペプチドの探索と機能解析を進めている。

膵β細胞でインスリン分泌顆粒に発現する新規ペプチドを同定した。このペプチドは単離膵島やβ細胞由来MIN6細胞で細胞内カルシウム濃度を上昇させて、インスリン分泌を促進した。また、マウスへの投与は、グルコース投与時のインスリン分泌を促進し、糖尿病治療のターゲットになる可能性が考えられる。

1 日の高脂肪食摂取でマウス腸管で炎症が惹起し、迷走神経節と視床下部で炎症関連マーカーが増加することを多重免疫染色と mRNA 定量で確認した。迷走神経腹腔枝の切断は、迷走神経節と視床下部の高脂肪食による炎症を減弱することから、腸管の炎症が神経を介して中枢に波及する可能性を見出した。

摂食亢進ペプチドのグレリンは、4 週間以上の高脂肪食負荷マウスではその摂食亢進作用が消失する。12 週間の高脂肪食負荷マウスの迷走神経節では、グレリン受容体の発現が低下し下流シグナルの ERK と AMPK のリン酸化が低下することから、グレリン抵抗性の原因と考えられた

血液や脳脊髄液中のアミノ酸の恒常性維持機構を解明するために、ラットを用いて、性周期、妊娠、泌乳期など様々な生殖ステージでアミノ酸の恒常性がどのように変化するかを解析し、血中アミノ酸プロファイリングの特徴を明らかにした。

迷走神経節のマイクロアレイ解析で、高脂肪食負荷マウスで発現量が増減する 3 種類のオーファン GPCR を特定した。これら GPCR の配列解析の結果、ペプチドあるいはタンパク質をリガンド候補とする可能性が高いことが確認できた。哺乳動物培養細胞を用いた受容体安定発現細胞株を構築し、新たに確立した細胞内シグナル検出系を利用し、内因性リガンドの探索・スクリーニングを推進する。