

平成 28 年 4 月 15 日

公益財団法人富山第一銀行奨学財団  
理事長 金岡純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 750 千円	
研究代表者 : 金 主賢	所属 : 理工学研究部 (工学) 電気電子システム工学科	職位 : 講師
研究題目 : 脳内覚醒制御におけるグレリンの役割の解明とその応用性を探るための基盤研究		

【研究概要】

生理活性ペプチドの一つであるグレリンも覚醒作用を持つことが分かり、注目を集めている。胃や脳の視床下部で産生されるグレリンは成長ホルモン分泌作用や摂食促進作用で知られるが、ラット脳室内への投与が覚醒量を増加させることや、GHS-R KO マウスでは環境変化や断食により本来誘発される覚醒反応が消えることからグレリンは覚醒を制御すると考えられるようになった。ところが、グレリンの持つ覚醒作用の機序については明らかにされておらず、上述の覚醒制御領域のニューロンとの関連性について検証することが求められている。本研究計画では脳内睡眠・覚醒制御機構をさらに解明するべく、グレリンが脳内覚醒制御領域のニューロンをどのように制御するのかを *in vitro* 実験系を用いて検証する。さらに他の睡眠・覚醒制御物質（オレキシンなど）との関連性を検証することで睡眠・覚醒制御機構におけるグレリンの役割を解明する。

【成果要約】

本研究を実施した成果として、結節乳頭核 (①～⑤) および青斑核 (⑤～⑨) に関する以下の知見が得られた。

- ① グレリンは結節乳頭核ニューロンを後シナプス性に脱分極し、興奮性に作用する。
- ② グレリンの脱分極作用はグレリンの内因性受容体である GHS 受容体を介している。
- ③ グレリンの脱分極はカリウムイオンチャネルの閉口およびナトリウムカルシウム交換体の活性化により引き起こされる。
- ④ GHS 受容体から上記イオンチャネルおよび交換体への伝達は PLC により中継される。
- ⑤ グレリンにより活性化される細胞はオレキシンによっても活性化される。
- ⑥ グレリンは青斑核の細胞の細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を後シナプス性に上昇させる。
- ⑦ グレリンによる細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇は GHS 受容体を介している。
- ⑧ グレリンによる細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇は PLC-IP3 伝達系の活性化により引き起こされる。
- ⑨ グレリンにより活性化される細胞はオレキシンによっても活性化される。

(別添資料)

研究成果 発表状況	【雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ, 産業財産権 (特許権等) の出願・取得状況について記入】 ① Shima D, Kim J, Kaede H, Kawamoto N, Nakajima K: Ghrelin excites locus coeruleus neurons, 第38回日本神経科学学会, 2015年7月28日, 神戸. ② Shima D, Wakabayashi Y, Kim J, Kaede H, Kawamoto N, Nakajima K: Effects of ghrelin on hypothalamic tuberomammillary nucleus neurons in rats, annual meeting for society for neuroscience, 2015年10月18日, Chicago (USA). ③ 島 大輔, 金 主賢, 中島一樹: グレリンが誘発する青斑核ニューロン内 $Ca^{2+}$ 濃度上昇メカニズムの解明, 平成 27 年度日本生体医工学会北陸支部大会, 平成 27 年 12 月 12 日, 富山.		
経費の 執行状況	区分	執行額 (円)	備考
	実験用動物 (ラット)	223,072	
	実験用試薬	231,403	
	混合ガス ( $O_2+CO_2$ )	65,448	
	国際学会参加費	86,969	
	計測用機器点検郵送代	3,901	
	メンブレンフィルタ	14,200	
	顕微鏡観察用ガラス器具	5,751	
	組織固定用接着剤	1,700	
	組織切片作成用剃刀	3,010	
	洗浄瓶	186	
	学会参加旅費	108,140	
	ウェス	6,220	