

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 横田 格 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 : 学術研究部工学系	職位 : 講師
研究題目 : アシルグレリンとデスアシルグレリンによる神経細胞および動物個体に対する生理作用の 解明		

研究概要

胃や脳内で産生される生理活性ペプチド“グレリン”は脂肪酸(オクタン酸)修飾型のアシルグレリン(一般に「グレリン」と呼ばれる)と非修飾型のデスアシルグレリンの2分子種が存在する。

アシルグレリンは成長ホルモン(GH)分泌や摂食促進作用を持つホルモンとして機能する。また、グレリンが睡眠・覚醒制御や不安・ストレス行動にも関与することが示されている[Szentirmai et al., 2006, Currie et al., 2012, Tajima & Kim et al., 2017, 2018]。デスアシルグレリンは GH 分泌には影響しないが、摂食行動を促進するという報告[Toshinai et al., 2006]があるが、その生理機能は不明のままである。

申請者はラットの中枢神経系におけるアシルグレリンの作用について検証を行うなかで、GHSR1a 受容体が未発現の脳領域でアシルグレリンおよびデスアシルグレリンが同一のニューロンを後シナプス性に活性化させることを独自に見出した。

本研究では、①「アシルグレリンおよびデスアシルグレリンによる X 受容体の活性化が同受容体発現ニューロンにおいてどのように機能するか」と②「GHSR1a 受容体未発現脳領域における X 受容体の活性化はどのような生理的役割を持つか」であり、電気生理学的手法、組織化学的手法と行動解析法を組み合わせ検証を行った

成果要約

In vivo 実験の予備的検証として、グレリンの脳室内投与が自由行動下ラットの覚醒量を増価させ、レム・ノンレム睡眠を共に減少させるという先行研究の再現実験を行い、同様の結果を得ることで、研究システムの適切性について問題無いことを確認した。グレリン脳室内投与後のラットを安楽死させ、脳組織を組織化学的手法で行った結果、従来のグレリン受容体発現脳領域と共に、神経活動の活性化の指標となる c-fos 遺伝子発現が生理食塩水投与群と比較して、X 受容体発現脳領域においても優位に増加することを見出した。続いて、X 受容体発現脳領域に対する局所微量投与方法による「グレリン-X 受容体」シグナルの生理作用についての検証を試みたが、投与用カニューレ留置位置にばらつきが多く、本研究期間内に一貫したデータを得ることはできなかった。

また、X 受容体発現脳領域への in vitro 実験として、幼若ラットから得た急性脳切片とパッチクランプ法を用いた電気生理学的検証においては、計測を行った細胞の50%程度がグレリンの投与によって脱分極反応(3-12mV程度)を起こし、活動電位を生じさせることを確認した。また、テトロドトキシン含有下での同様の検証でも脱分極反応が見られたことから、「グレリン-X 受容体発現脳領域神経細胞」の神経活性化作用が後シナプス性のものであることを確認した。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <p>① 沼田 侑也、四方 裕貴、興津 雄大、前田 一樹、金 主賢：グレリン脳室内投与における作用の関係性「摂食、摂水、睡眠・覚醒」、第45回日本神経科学学会，2022年6月30日，沖縄（オンライン）。</p>		
<p>経費の 執行状況</p>	<p>区 分</p>	<p>執行額（円）</p>	<p>備 考</p>
	<p>【物品費】 実験用動物（ラット） 実験動物飼育用消耗品（餌、床敷） 実験用試薬 実験用消耗品 解析用パソコン 除湿器</p> <p style="text-align: right;">合計</p>	<p>302,016 42,460 209,638 100,287 64,799 30,800</p> <p>750,000 円</p>	