

[1]

氏名(本籍)	小林 章子 (埼玉県)
学位	博士 (学術)
学位記号番号	博甲第14号
学位授与年月日	平成12年3月8日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
論文題目	「Neurophysiological research on the heat production mechanisms」 熱産生機構に関する神経生理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 木村 修一 教授 鈴江 緑衣郎 教授 福場 博保 共立女子大学 教授 井上 修二

〈背景・目的〉

肥満は、エネルギーの摂取や消費を調節する機能が障害をうけて発症する疾病である。生体のエネルギー消費には、基礎代謝、身体活動、そして食事誘導性熱産生の因子が関与する。とくに、食事誘導性熱産生 (diet-induced thermogenesis, DIT) は、食事中から食事後数時間にわたっておこる熱産生で、食事後のエネルギー調節機構の一つと考えられている。肥満者ではDITが低下しているため、DITがエネルギー調節で重要な役割を果たしていることは明らかである。したがって、肥満を制御するDIT機構は詳細に解明される必要がある。DIT機構に、熱産生を誘起する褐色脂肪組織、骨格筋、肝臓の効果器官が含まれており、これらは自律神経系や内分泌系で調節されている。さらに感覚器官や消化器官から食事由来の情報を受容する脳もDITの調節に重要な役割を果たしている。とくに視床下部腹内側核 (ventromedial hypothalamus, VMH) は、食事由来の内臓感覚や味覚の情報を受容し、これらの情報を自律神経系を通じたエネルギー代謝調節に反映させてDITを調節する。したがって、VMHに食事情報を伝達する神経連絡が、DITの中枢性調節で重要となるが、神経経路や神経伝達物質は分かっていない。

唐辛子の辛味成分キャプサイシンの投与により、副腎髄質からのアドレナリン分泌や酸素消費量が増加する。またキャプサイシンを含む餌を長時間摂取すると白色脂肪組織量が減少する。これらのことは、キャプサイシンを含む食品にエネルギー代謝亢進をおこして抗肥満作用があることを示唆している。したがって、DIT機構の役割を担う候補としてキャプサイシンのエネルギー代謝に影響する熱産生器官やホルモンを検討した。神経ペプチドのカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide, CGRP) はVMHを含めた中枢神経系内に多く存在しており、CGRPを中枢に作用させると食欲抑制がおこる。したがって、エネルギー調節機構に中枢内のCGRPが含まれている可能性がある。そ

こで、DITの中枢性調節に関わる神経ペプチドの重要性について、CGRPの中枢内投与による熱産生に及ぼす効果、さらにこの熱産生の末梢機構を検討した。

第1章 Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats. *American Journal of Physiology* 275:R92-R98, 1998.

キャプサイシンの投与により酸素消費量が増加し、エネルギー代謝が高まる。一方、キャ

〈研究結果・考察〉

プサイシンは熱放散反応を促進し、体温を下げる作用も有する。キャプサイシンにより熱産生と熱放散が同時に活性化されることは生理的に矛盾した反応を示す。これらの作用機序を解明するため、キャプサイシンによる熱産生と熱放散反応を同時に検討した。その結果、キャプサイシンの投与により酸素消費量の増加と皮膚血管拡張による熱放散反応の促進を示す尾皮膚温の上昇が同時におきた。深部体温として代表的な結腸温は、投与直後に低下し、その後はもとのレベル以上に増加する二相性の反応を示した。副腎髓質を摘除したラットでは、キャプサイシンによる熱産生の大部分が減弱し、褐色脂肪組織を支配する神経を切除したラットでも一部減弱した。しかしながら、これらのラットで熱放散反応は、正常に生じた。一方、あらかじめ皮膚血管を最大に拡張したラットで、キャプサイシンによる熱放散反応はおきないが、熱産生反応は促進した。したがって、キャプサイシンの投与により熱産生と熱放散が同時に促進するが、一方の反応を抑制してももう一方の反応に対して影響しなかった。これらの結果は、キャプサイシンは熱産生と熱放散の独立した経路を同時に活性化することを示唆する。また、キャプサイシン投与後に褐色脂肪組織温度上昇が肝臓および筋肉の温度上昇に比べて顕著に増加したことから、キャプサイシンによる熱産生部位の一部に褐色脂肪組織が含まれることが示唆された。

第2章 CGRP microinjection into the ventromedial or dorsomedial hypothalamic nucleus activates heat production. *Brain Research* 827: 176-184, 1999.

CGRPをウレタン麻酔ラットのVMHおよび視床下部背内側核 (DMH) 内に微量注入すると酸素消費量、心拍、結腸温、そして肩甲骨間褐色脂肪組織温度 (T_{IBAT}) が増加した。一方、生理的食塩水のVMH内投与、またはCGRPの視索前野、外側視床下部、室傍核、分界上床核に対する投与は、これらの測定値に影響しなかった。CGRP (0.016-1.6 pmol) のVMH内投与による熱産生反応は、用量依存性だった。CGRPの側脳室内投与でも用量依存性の効果を示したが、VMH投与と同程度の反応を示すのに100-2000倍の量が必要だった。CGRP注入後の T_{IBAT} の増加は、常に結腸温の増加に比べて大きかった。CGRP₂受容体の作動薬である [Cys(ACM)²⁷] hCGRP α の投与により、熱産生反応はおきなかった。一方、CGRP₁受容体拮抗薬であるhCGRP₃₋₃₇の投与は、それ自身の投与により熱産生が促進し、CGRP投与後の熱産生反応に対して影響しなかった。以上の結果から、中枢内に投与されたCGRPは熱産生を促進し、この効果はVMHまたはDMHに特異的であることが分かった。

第3章 Involvement of sympathetic activation and brown adipose tissue in calcitonin gene-related peptide-induced heat production in the rat. *Brain Research* 849: 196-202, 1999.

CGRPのVMH内投与により、酸素消費量、心拍数、結腸温、 T_{IBAT} が増加した。尾皮膚温はCGRPの投与後に低下したことから、CGRPによる熱産生にともなう体温の上昇に皮膚血管収縮作用が含まれていることが示唆された。本実験では自律神経系がCGRPによる熱産生反応に含まれるかどうかを調べた。自律神経節遮断薬のヘキサメソニウムまたは β アドレナリン受容体拮抗薬のプロプラノロールの前投与により、CGRP注入後の酸素消費量、心拍数、結腸温、 T_{IBAT} の増加が抑制された。 α 受容体拮抗薬のフェントラミンの前処置は、CGRPによる熱産生反応を一部減弱したが、頰脈には影響しなかった。 T_{IBAT} を支配する交感神経を両側切除すると、CGRPによる T_{IBAT} の増加は減弱したが、酸素消費量または結腸温の増加は統計的に有意な変化を示さなかった。あらかじめ副腎髓質を摘除したラットで、CGRPによる熱産生効果は、無処置のラットと同程度であった。これらの結果はCGRPによる熱産生は α および β 受容体を通じた交感神経系を介した反応で、一部IBATが関与していることを示唆している。

キャプサイシンの投与により熱放散と熱産生とが同時に促進し、さらに一部褐色脂肪組織温度が増加したことは、キャプサイシンが、エネルギー消費に対してかなり効果があることを示唆しており、肥満の防御や治療に重要な役割を果たす可能性がある。しかしながら、キャプサイシンの投与量によって熱放散や熱産生作用が異なることや、大量のキャプサイシン投与により感覚神経機能が消失するため、キャプサイシンに神経毒的な作用があることなどから、キャプサイシンの抗肥満作用については慎重な検討が必要と思われる。

CGRPの脳内投与により熱産生が促進し、この効果がVMHに特異的であった。さらにCGRPのVMH内投与による熱産生は交感神経活動亢進を介した褐色脂肪組織でおきた。この熱産生効果と一致して、DITは交感神経系を介して褐色脂肪組織でおこり、この中枢性調節にVMHが含まれている。またCGRP含有神経終末がVMHに存在することから、これらの神経が中枢内で食事情報を伝達し、DITの中枢性調節に含まれることが推測される。

自律神経系やホルモンを介した熱産生器官、そして感覚情報の受容や伝達に関与する中枢との相互作用によって、DITの機能が発揮されているが、この調節機構の一部にキャプサイシンやCGRPが含まれる可能性がある。