

Title	Glutaryl-CCK-8の脳内投与による摂食抑制機構に関する研究
Author(s)	高木, 晶子
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/36021
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

【10】

氏名・(本籍)	高 木 晶 子
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8087 号
学位授与の日付	昭和63年3月25日
学位授与の要件	医学研究科生理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Glutaryl-CCK-8の脳内投与による摂食抑制機構に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 中川 八郎 (副査) 教授 津本 忠治 教授 遠山 正彌

論文内容の要旨

[目 的]

脳腸管ペプチドであるCholecystokinin (CCK)の脳型と考えられているCCK octapeptide (CCK-8)は、一般に摂食抑制作用を持つと考えられているが、その摂食抑制作用はラットでは中枢投与時に認められず、末梢投与時にのみ認められることから、その作用点は末梢に存在すると考えられてきた。しかし当教室においては、CCK-8の非代謝性誘導体であるGlutaryl-CCK-8 (Glt-CCK-8)の脳内投与が摂食を抑制することを見いだしている。一方、稲垣らによって、橋背側脚傍核(Dorsal parabrachial nucleus, PBD)の外側部(LPBD)にCCK-8様物質を含むニューロンが存在し、飽食中枢である腹内側視床下部(Ventromedial hypothalamus, VMH)に投射していることが報告され、また、当研究室では、LPBDの電気破壊によって過食と肥満が誘発されることを証明した。そこで、本研究ではGlt-CCK-8のVMHにおける摂食抑制機構と、LPBDから投射するCCK-8様物質含有ニューロンによるその機構の調節とを明らかにすることを目的とした。

[方 法]

実験にはウィスター系雄性ラットを使用した。動物を8時から12時間点灯する恒温動物室にて2週間以上飼育し、体重が250-300gに達した時点で定位固定装置を用いて両側VMH直上(外耳口より0.6mm前方、正中線より0.3mm外側、骨表面より8.7mm下方)にカニューレの外筒を挿入した。負荷実験は術後10日目以降行い、その間十分に触手操作を加えた。被験物質の投与は13時より24時間絶食させたラットの両側または片側VMHに無麻酔、無拘束下に内筒カニューレを挿入して行った。対照実験は一侧につき1.0 μ lの溶媒を注入した。摂食量は被験物質あるいは溶媒を注入直後に固形食を与え、注入後120

分まで測定した。更に、45日の間隔をおいて被験物質の注入効果を検討した。なお、末梢における摂食抑制効果は、同量の被験物質（200 μ l）を上記条件に腹腔内投与して検討した。CCK-8及びGlt-CCK-8は静岡薬科大学の矢内原昇教授より提供されたものを用いた。実験結果は溶媒注入後120分後までの合計摂食量を100%とし、被験物質投与60分、120分後までの摂食量を百分率にて表示し比較検討した。

CCK-8及びCCK-8の拮抗剤であるProglumideの影響を検討するため、Glt-CCK-8による摂食抑制効果に対する24時間絶食動物の両側VMHにGlt-CCK-8（80pmol, 0.5 μ l）の両側VMH投与15分前に、前者は800pmol（0.5 μ l）を投与して摂食行動を観察した。なお、Proglumideの末梢効果を観察する場合はCCK-8投与の15分前に500ng（200 μ l）を腹腔した。

両側のLPBDの電気破壊には、体重200-230gのラットを用い、3週間目に偽破壊群より有意に体重増加が認められた群について上記と同条件下でGlt-CCK-8の負荷実験を行った。

実験終了後ラット脳の組織学的検索を行い、VMHカテテル痕がVMH直上にあり、脳室を穿孔していないもの、PBDの外側部に破壊巣が停滞り内側部に及んでいない動物についてのデータのみを実験結果として採用した。

[結 果]

1) Glt-CCK-8の両側VMH投与は60分以内の摂食量を用量依存性に減少させ、50%有効用量（ED₅₀）は32pmolであった。しかし、Glt-CCK-8の片側VMH投与160pmol及びCCK-8両側投与320pmolでは摂食量に何らの変化も認めなかった。逆に腹腔内投与ではCCK-8 160pmolは60分までの摂食量を減少させたが、同量のGlt-CCK-8投与は摂食量に変化を生ぜしめなかった。

2) Proglumideの前処置はCCK-8（320pmol）の腹腔内投与による摂食抑制効果を消失させたがGlt-CCK-8（160pmol）のVMH両側投与による摂食抑制効果には影響を与えなかった。また、800pmolのCCK-8のVMHへの前処置は、Glt-CCK-8のED₅₀の2.5倍のGlt-CCK-8をVMHに投与したにもかかわらず摂食抑制を消失させた。

3) LPBD破壊ラットにGlt-CCK-8を最小有効投与量である16pmol投与した時に認められる摂食抑制効果は、対照偽破壊動物群のそれに比し著しく増強された。

[考察と結論]

以上の実験結果は1) Glt-CCK-8は中枢（両側VMH）投与時のみ、CCK-8は末梢（腹腔内）投与時のみ、それぞれ24時間絶食動物の摂食を抑制すること、2) ProglumideはCCK-8の末梢投与によって摂食抑制作用を阻害し、Glt-CCK-8の中枢投与時には効果を示さないこと、3) CCK-8のVMH投与は単独では作用が認められないが、Glt-CCK-8のVMH投与時の摂食抑制作用を阻害すること、4) Glt-CCK-8の両側VMH投与の摂食抑制作用はLPBDの両側破壊で増強されること等を示している。従来、CCK-8が中枢投与時に摂食抑制効果を示さない理由として、proteaseによる分解の可能性が挙げられてきたが、むしろ、本研究からは、VMHのCCK-8受容体と末梢のそれとは作用が異なることが示唆される。

従って、これらの結果は、1) Glt-CCK-8の中枢投与時の摂食抑制効果が、LPBDに存在する

CCK-8と免疫学的に交差する物質を含有するニューロンの投射するVMHにて発現すること、2) 　その際、Glt-CCK-8による摂食抑制作用に関与する受容体はCCK-8の末梢での摂食抑制に関与するものと同じではないが、少なくとも、CCK-8によってGlt-CCK-8との結合が競合されるものであることを示唆している。

論文の審査結果の要旨

Cholecystokinin 8 (CCK-8)は摂食抑制物質であり、その作用点はラットでは末梢であるとされてきた。

本研究では、CCK-8の誘導体であるGlutaryl-CCK-8を用いて、飽食中枢である腹内側視床下部で、この誘導体が摂食抑制作用を発現すること、背側脚傍核のCCK様物質含有ニューロンがその作用を調節することを明らかにした。さらに腹内側視床下部のGlutaryl-CCK-8に関与する受容体が末梢のCCK-8受容体と異なることを示唆した。

以上の研究は、CCK関連物質の中枢性摂食抑制作用とその機構の解明に貢献し、学位論文に値する。