



Title	味覚嗜好性の発現メカニズム : 視床下部POMC神経細胞の役割
Author(s)	深堀, 良二
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43315
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	深 堀 良 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (人間科学)
学 位 記 番 号	第 1 6 7 1 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 人間科学研究科行動学専攻
学 位 論 文 名	味覚嗜好性の発現メカニズム～視床下部 POMC 神経細胞の役割～
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山 本 隆 (副査) 教 授 和 秀雄 助教授 志村 剛

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトはエネルギーを摂取し健康を維持するために、質及び量的に適切な食事を摂取しなければならない。しかし、近年、その適切な範囲を逸脱するような食事形態が目立ち始めた。摂食を制御する仕組みは生体にとって非常に重要なシステムの一つである。脊椎動物は摂食制御に関してほぼ共通の分子及び制御メカニズムを持っている。これらは種を超えて高度に保存されたメカニズムである。摂食の制御は脳内及び末梢組織によって担われている。脳内では主に神経伝達物質及び神経ペプチドを介して摂食の制御が行われている。

プロオピオメラノコルチン (proopiomelanocortin, POMC) は下垂体、視床下部、脳幹に発現する遺伝子である。視床下部では生体のエネルギー・バランスに応答して POMC 遺伝子の発現が調節されている。POMC 遺伝子を遺伝子操作によって変異を加え、発現しなくなるようにすると、肥満の症状を示した。POMC 遺伝子にはアルファ・メラノサイト刺激ホルモン (alpha-melanocyte stimulating hormone, alpha-MSH) という神経ペプチドがコードされている。alpha-MSH は摂食抑制に関与していると考えられている。

alpha-MSH の脳室内投与は膵臓において血中グルコースに依存しないインシュリン分泌を促す。alpha-MSH はコルチコトロピン放出因子 (corticotropin-releasing factor, CRF) を含む神経細胞を刺激して自律神経系の制御を行っている。CRF の脳室内投与は摂食を抑制し、インシュリンの放出を促す。よって、alpha-MSH は CRF の放出を誘導し、自律神経系を介してインシュリンの放出を促していると考えられる。

インシュリンの放出は味覚刺激によっても生じることが知られている。しかし、味覚刺激がインシュリンの放出を促すメカニズムはわかっていない。alpha-MSH 及び CRF が自律神経系を介してインシュリンの放出を促していることから、味覚刺激がこれらの分子の放出を促進させていることが考えられる。

本研究では、サッカリン溶液の摂取による POMC 遺伝子の転写活性変化を検討した。その結果、サッカリン溶液摂取後150分で POMC 遺伝子の転写活性が上昇した。さらに、CRF 脳室内投与がサッカリン溶液の摂取行動へ与える影響を検討した。その結果、CRF の脳室内投与によってサッカリン溶液の摂取量は顕著に減少した。視床下部 POMC 神経細胞が甘味以外の味質へ応答するかを検討した。その結果、キニーネ溶液摂取後150分に POMC 遺伝子の発現が顕著に増加した。しかし、この遺伝子発現はキニーネ溶液摂取直後から観察されるため、サッカリン溶液とは別の制御を受けていることが考えられる。

本研究では甘味刺激によって POMC 神経細胞が活性化されることを示した。この活性化は摂食抑制に関与してい

ることが考えられる。POMC には alpha-MSH 以外に内因性のオピオイドであるベータ・エンドルフィンがコードされている。過去の研究から、ベータ・エンドルフィンが味覚に対する「おいしさ」に関与している可能性が示唆されている。Yamamoto らは甘味溶液の摂取によって脳髄液中のベータ・エンドルフィン量が増加することを示した。このことから、POMC 神経細胞の活性化はベータ・エンドルフィンの放出にも関与していることが推察される。

今後、甘味溶液摂取時における alpha-MSH 及びこのベータ・エンドルフィンの作用部位や標的細胞を詳細に検討すれば、視床下部 POMC 神経細胞が甘味溶液摂取に応じて多様な仕事をしていることが明らかとなっていくだろう。

論文審査の結果の要旨

摂食を制御する仕組みは生体にとって非常に重要なシステムの一つである。脳内では主に神経伝達物質及び神経ペプチドを介して摂食の制御が行われている。プロオピオメラノコルチン (proopiomelanocortin, POMC) は下垂体、視床下部、脳幹に発現する遺伝子で、摂食の制御にも関与することが知られている。

本研究では、ノンカロリーの甘味物質であるサッカリン溶液の摂取による POMC 遺伝子の転写活性変化を検討した。その結果、サッカリン溶液摂取後150分で POMC 遺伝子の転写活性が上昇した。さらに、コルチコトロピン放出因子 (corticotropin-releasing factor, CRF) の脳室内投与がサッカリン溶液の摂取行動に与える影響を検討した。その結果、CRF の脳内投与によってサッカリン溶液の摂取量は顕著に減少した。甘味以外の味質については、苦味物質であるキニーネ溶液摂取後150分に POMC 遺伝子の発現が顕著に増加した。しかし、この遺伝子発現はキニーネ溶液摂取直後から観察されるため、サッカリン溶液とは別の制御を受けていることが示唆される。

本研究では甘味刺激によって POMC 神経細胞が活性化され、この活性化は摂食抑制に関与していることが考えられた。しかし、POMC には alpha-MSH 以外に内因性のオピオイドである β -エンドルフィンもコードされていることから、POMC 神経細胞の活性化は β -エンドルフィンの放出にも関与していることが推察される。

これらの貴重な成果は、ヒトの食行動の研究にも大きく貢献するものであり、博士 (人間科学) 学位論文として十分に価値あるものであることを認めた。