

(様式 1-2)

提出日：2020 年 4 月 30 日

2019 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名		摂食関連神経ペプチドの脳内高次機能における役割の解明	
研究代表者	氏名	花田 礼子	
	所属機関名・部局名	大分大学医学部・神経生理学講座	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		☐	共同研究員
		☐	超高磁場NMR 共同利用研究課題
		☐	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
		☐	客員フェロー
蛋白研受入担当教員名		疋田 貴俊 (大阪大学蛋白質研究所 高次脳機能学研究室 教授)	
中枢性摂食調節機構に関しては、近年、視床下部や後脳における「エネルギー恒常性調節機構」のみならず「脳内報酬系」や「不安・ストレス反応系」などの脳内高次機能を介した調節系の重要性も報告されている。さらに、エネルギー恒常性摂食調節機構に関与する神経ペプチドの多くが脳内高次機能に関与することが報告されているもののその詳細なメカニズムは未だ明らかになっていない。このような背景のもと、我々は神経ペプチド・ニューロメジン U (NMU) ならびにニューロメジン S (NMS) に着目し、解析を進めている。NMU、NMS は共通の受容体(NMUR1、NMUR2)を介し、恒常性維持のための摂食・エネルギー代謝調節機構、サーカディアンリズムの調整など、様々な生理機能に関与していることが報告されてきた。近年、NMU/NMS システムと脳内高次機能との関連も示唆されているがまだ不明な点が多い。本研究では、NMU/NMS 両遺伝子欠損マウス (NMU/NMS dKO マウス) を独自に作製し、予備実験にて脳内高次機能に関与する一連の行動実験をおこなったところ、恐怖条件付け試験にて NMU/NMS dKO マウスでの予期不安増強が認められた。この結果をもとに昨年度はストレス応答に関する行動解析系のプロトコルを確立した。本年度は、NMU/NMS dKO マウスならびに野生型マウスにて受動回避試験に焦点をあてて解析したところ、暗箱における電気ショック 1 日後において、NMU/NMS dKO マウスでの著しい恐怖記憶の増強が認められた。また、電気ショック 7 日後に野生型マウスでは恐怖記憶の減弱が認められたが、NMU/NMS dKO マウスでは恐怖記憶は保持されたままであった。さらに電気ショック 28 日後においても NMU/NMS dKO マウスでは強い恐怖記憶が保持されていた。行動実験系に加え、ストレスの指標となる血清コルチコステロン動態に関しても、電気ショック 28 日後の NMU/NMS dKO マウスでは、野生型マウスに比べ、明らかなコルチコステロン値の上昇が認められた。現在、NMU/NMS dKO での恐怖記憶保持・増強機構に関して、c-Fos 蛋白質を指標とした神経活性化部位の同定や c-Fos 蛋白質発現にて NMU/NMS dKO と野生型マウスにて差異を認めた脳部位での神経細胞樹上突起の性状の解析、神経成長因子の発現動態解析や関連部位の脳内神経伝達物質動態の解析などの詳細な検討をおこなっており、今後は本機構の分子レベルでの解明を進める計画である。			