

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 28 日

2020 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○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	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)		
<p>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) を作製し、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、NMU/NMS dKO マウスではストレス負荷に対して予期不安増強が認められることが明らかとなった。さらに受動回避試験を行ったところ、NMU/NMS dKO マウスでは、ストレス負荷 28 日後においても強い恐怖記憶が保持されていた。また、血清コルチコステロン動態に関しても、NMU/NMS dKO マウスでは野生型マウスに比べ、ストレスショック負荷 28 日後においても明らかなコルチコステロン値の上昇が認められた。今年度は、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を行った。ストレスショック負荷後 28 日目に、活性化する脳内の神経細胞を c-Fos 抗体を用いた免疫染色にて同定したところ、NMU/NMS dKO マウスでは海馬 CA1 領域、扁桃体外側核 LA おいて著名な c-Fos 陽性細胞の増加が認められた。その他、脳内側坐核 (NAc)、前頭前野 (PFC)、線条体 (CPu)、水道周囲灰白質 (PAG) に関しても、NMU/NMS dKO マウスにおいて c-Fos 陽性細胞が有意に増加していることが判明した。今後、NMU/NMS dKO と野生型マウスにて、c-Fos 陽性細胞数に差異を認めた脳部位を中心に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分子メカニズムの解析を進める計画である。</p>			