

脳内の食欲をつかさどるメカニズムの一端を解明

ムスカリン性受容体欠損マウスはいつでも腹八分目

(2001年3月6日、文部科学省においてプレスリリース)

文責：広報室

監修：脳科学総合研究センター

細胞培養技術開発チーム

BSI研究員 山田 真久

当研究所は、脳の食欲をつかさどる情報伝達にはムスカリン性受容体が必須であることを世界で初めて発見した。理研脳科学総合研究センター・細胞培養技術開発チームの山田真久研究員と、米国・国立衛生研究所のユーゲン・ウェス博士らの共同研究グループによる研究成果。本研究では、人工的に脳の重要な神経伝達物質であるアセチルコリンの受容体(ムスカリン性受容体)のひとつを欠損させると、特異的に体脂肪が少ないマウスができることに注目した。体脂肪の減少は、食事量の変化にともなうもので、皮下脂肪細胞などの末梢組織から脳に送られる「もっと食べたい」という情報が、食欲を調整する視床下部で遮断されたためと考えられる。この発見は、アセチルコリンが脳高次機能以外に、脂肪の蓄積と食欲をコントロールしていることを示すとともに、拒食症の発症機構の解明に新たな知見を与えるものである。

● 食欲は、末梢組織から血流にのって脳視床下部にもたらされる糖やインスリン、そしてレプチンによってコントロールされており、視床下部からは、脳神経伝達物質によって“食欲の情報”が受け渡されていることがわかってきた。この神経回路のひとつであるアセチルコリン性神経伝達経路は、中枢および末梢神経系ともに主要な生理的機能を担っている。この化学物質の情報を伝達している受容体のひとつに、Gタンパク質共役型のムスカリン性アセチルコリン受容体がある。本研究では、ムスカリン性受容体の5種類の異なったサブタイプ(M1-M5)に対する遺伝子欠損マウスを作製。ほかのマウスに比べ体重が特異的に少ない、M3ムスカリン性受容体を欠損した

マウスを研究のターゲットとし、体重減少の原因をさまざまな角度から検討した。

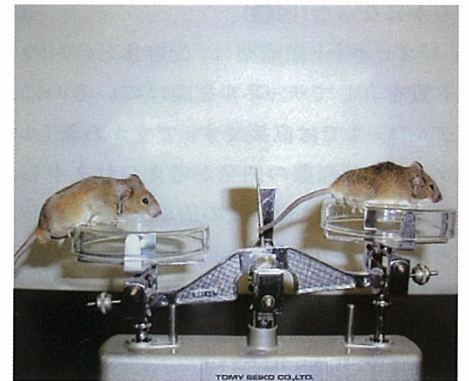
M3ムスカリン性受容体遺伝子欠損マウスは、ほかのムスカリン性受容体サブタイプ遺伝子欠損マウスにみられない特徴として、摂食量の減少(約25%の食事量の減少)による体重の減少(約23%の体重減少)が認められる。さらに、雄の睾丸の上部にある脂肪組織の固まりの重量を測定した。すると脂肪組織の減少は50-60%にもなった。血液検査の結果からは、血中トリグリセライドとレプチンが有意に減少していた。レプチンの減少は、「お腹が減っている」という末梢からの情報があるにもかかわらず、食欲が無いことを意味する。

さらに、レプチンの下流に位置し、食欲をコントロールする神経伝達物質を、M3ムスカリン性受容体遺伝子欠損マウスと正常マウスに投与し、その反応を比較した。その結果、神経伝達物質であるMCH神経細胞、またorexin神経細胞での情報の遮断が推測された(図)。そこで、M3ムスカリン性受容体遺伝子欠損マウスとMCH遺伝子欠損マウスの表現型を比較した。その結果、表現型が酷似していることから、M3ムスカリン性受容体欠損マウスでは、MCH神経細胞の機能不全が示唆される。本研究では、MCH神経細胞がM3ムスカリン性受容体タンパク質を発現していることを突き止めており、初めてM3ムスカリン性受容体タンパク質が食欲の調節を行っていることが明らかになった。

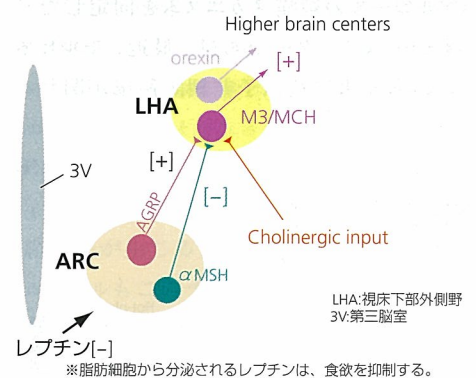
本研究から、拒食症の発症機構に中枢のアセチルコリン作動性神経系が関与していることを示す結果が得られた。また、これまで神経中枢におけるアセチルコリンの研究は、アルツハイマー病やパーキンソン病を中心に進められてきたが、摂餌機能と

関連する研究はほとんどない。今後、M3ムスカリン性受容体のみにも効く機能阻害薬の開発が、過食症治療薬の新たな方向性を示していくものと考えられる。

本研究成果は、英国の科学雑誌「nature」3月8日号に掲載された。



“正常マウス”と“ムスカリン性受容体欠損マウス”



脳視床下部における摂餌機能回路の概略図
レプチンは、血流にのり脳視床下部に到達し、視床下部弓状核(ARC)に存在するレプチン受容体に結合する。その結果、メラノコルチン(α MSH)の合成と分泌を促進。メラノコルチンは、AGRPと標的受容体で拮抗し、MCHの合成や放出を抑えて摂食を抑制する。