

## エネルギー代謝調節機構の生後発達：レプチンサージの生理学的意義

研究代表者：樋口 隆（医学部、医学科、教授）

共同研究者：水野 敬子（医学部） 吉田 和典（仁愛大学、人間学部、教授）

墨田 香奈菜美（仁愛大学、人間学部）

概 要	
	ラットの新生児期に、血中レプチン値が大きく上昇する摂食抑制作用を持つレプチンが、この時期に上昇する意義は、わかっていない。レプチンには、脂質代謝に関する作用もあるので、高脂肪食である母乳への移行が、レプチンサージをもたらすのか、を検討しようとしたが、新生児ラットを人工乳で育てることができず、結果があらわれなかった。レプチン抗体を投与して、レプチンの生物学的活性を中和したラットは、成熟後に他のラットに対する関心は高いが、攻撃行動、逃避行動を殆ど示さない、特徴的な性質を持っていることが明らかになった。今後は、新生児期のレプチンサージが、脳のどこでどのように作用する結果、この性質が表れてくるのかを、明らかにしていきたい。
関連キーワード	レプチン、新生児期、攻撃行動、逃避行動、脂質代謝

### 研究の背景

1994年に脂肪組織から発見されたレプチンは、視床下部に働いて食欲を抑制するホルモンとされている。このレプチンが急速に発育中の生後5日-15日の齧歯類で、血中濃度が非常に高い事が報告されている。この時期は視床下部のエネルギー調節に関与する神経経路が発達する時で、レプチン受容体が欠損したラットでは、この神経経路の発育が異常になって、その後の過食肥満を促進しているという報告がある。胎児期・出生直後の栄養状態が、レプチンサージの大きさとタイミングに影響を与えて、成熟後に過食・肥満をもたらす

という仮説も提出されている。しかしこの時期は、胎児の時期に依存していた母親からの糖の含量が多い栄養から、脂肪の含量が多い母乳へ移行した影響が表れてくる時期でもある。我々はレプチンの作用を阻止する働きのある、抗体を作成して、レプチンサージをブロックした実験を行った。その結果、レプチンサージをブロックされたラットは、成熟後の代謝には、異常はみられず、過食、肥満はみられなかった。このレプチンサージが、どのような生理的役割をしているのかは、全くわかっていないのが、現状である。

### 研究の目的

レプチン抗体でレプチンサージをブロックされたラットを用いて実験をしていて、このラットの行動が対照群と異なっているという印象を受けた。そこで、仁愛大学の吉田先生に共同実験者となって、このラットの行動を詳しく分析して

もらうことにした。胎児から新生児となって、その間の摂取栄養素の違いがレプチンサージを引き起こすのか、を検討する目的で、新生児期のラットに、組成の違う餌（特に脂肪の含量を変えて）を与えて、レプチンサージの発現に変化がみられるかを検討した。

### 研究の成果

内径 80cm×80cm、高さ 30cm のオープンフィールドにラットを入れ、さらにストレンジャーラットを入れた後の10分間の行動をビデオに

記録して、後に解析した。解析したのは能動的行動（匂いかぎ行動、接近行動、攻撃行動、後追い行動）、受動的行動（逃避行動、防御行動）、単独

行動（立ち上がり行動、洗顔行動、毛づくろい行動）である。ここれらの行動のうちで、レプチン抗体投与群(a-L)と正常兎血清投与の対照群(NRS)の間で、統計学的に有意の差がみられたのは、図1-図3に示した接近行動、攻撃行動、逃避行動であった。

仔ラットの餌の脂肪の含量を変化させることによって、新生児期のレプチンサージに変化をみる実験については、いろいろ試みたが、現在のところ新生児ラットを人工乳で育てることに成功していないので、結果が得られていない。

以上の結果から、新生児期のレプチンサージは、発達途中の中枢神経系に作用して、攻撃・逃避などの情動反応に関与する神経経路の発育に関与

しているものと思われる。今後は、この実験で得られた結果を、レプチン受容体の欠損したラット（例えば Zucker rat）で確認し、更にレプチンが脳のどの部位で、どのように作用することで、この情動反応に影響を与えるのか、を明らかにしていきたい。一方、レプチンサージを引き起こす原因に関しては、新生児ラットを人工乳で飼育する方法を確立して、母乳の脂肪の関与について明らかにしたい。新生児ラットの人工乳による飼育法の確立は本研究のみならず、母子関係に関する研究において、重要な方法なので、水野が来年度の奨励研究部門に科研費申請をしている。

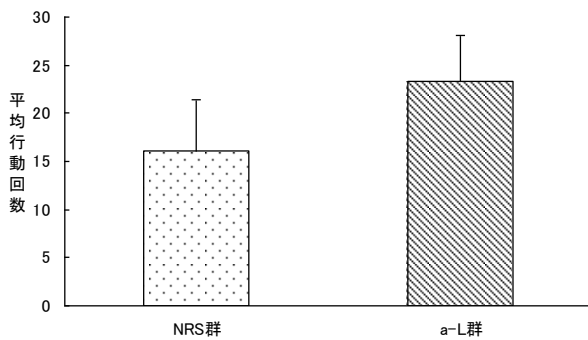


図 1. 接近行動

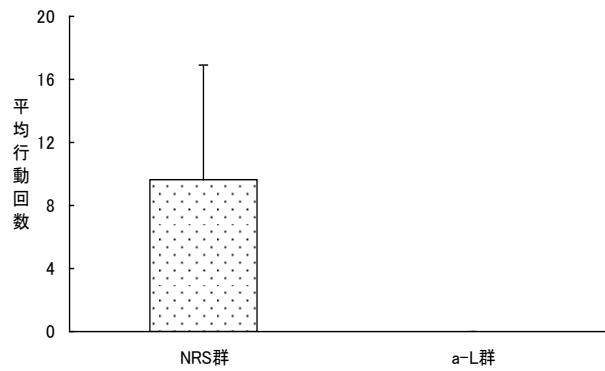


図 3. 逃避行動

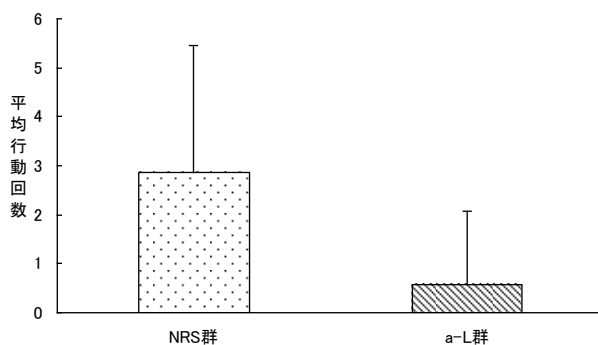


図 2. 攻撃行動

「本研究に関わる発表論文」

Higuchi T, Neonatal Leptin Surge, In 'Neuroendocrinology Research Development' Edited by N.S. Penkava and L. R. Haight. NOVA Science Publishers. P143-150, 2010.