

# 乳由来核酸成分 X により生じる低代謝効果とその神経基盤

## : 免疫組織化学的検討

安田 駿 (筑波大学)

### 1. 目的

過度な代謝や体温の上昇は持久性運動のパフォーマンスを低下させることから、摂取することで低体温・低代謝を誘発する物質 X は、暑熱対策に奏功する機能性成分として有望である (特許申請中)。実際に、物質 X をげっ歯類に投与することで、代謝と深部体温を大きく低下させ (X-induced hypothermia and hypometabolism: XIH)、持久性運動のパフォーマンスを高める。しかし、その作用機序は未だ決着をみない。最近、視床下部の前腹側脳室周囲核 (AVPe) および内側視索前野 (MPA) に局在し、体温・代謝を大きく低下させる神経が発見され、その神経を休眠誘導神経 (Q 神経)、その効果を Q 神経作動性低体温・代謝と命名された (Q-neuron-induced hypothermia and hypometabolism: QIH) (Takahashi et al., 2020)。我々が見出した XIH の生理応答は QIH による応答と類似していることから、その機序の一つとして、新たに見出された Q 神経活性の関与が想定される。

本研究では、低代謝効果によって持久性運動のパフォーマンスを高める XIH の脳内機構を明らかにすることを目的とし、XIH における代謝・体温動態の検討 (実験 1)、続いて、XIH における視床下部 Q 神経局在位置 (AVP および MPA) の神経活動について、それぞれ検討した (実験 2)。

### 2. 研究方法

- 1) 被験動物: 10 週齢 (実験 1) もしくは 11 週齢 (実験 2) の Wistar 系雄性ラット。
- 2) 群分け: X 投与群 (X)、溶媒投与群 (Vehicle)。
- 3) プロトコル: 被験動物に心機能や深部体温を測定するためのテレメトリー埋め込み手術を施し (実験 1)、十分な回復および馴化期間を設け実験を行った (実験 1 および実験 2)。実験日は、安静値測定後に X または Vehicle を腹腔内投与した。
- 4) 測定項目: 実験 1) 自発行動量、呼気ガス成分、心機能、深部体温および体表温 (褐色脂肪細胞)。実験 2) 自発行動量、呼気ガス成分、脳内神経活性 (免疫組織化学染色)。

### 3. 結果と考察

実験 1 の結果、X 腹腔内投与によって、安静時の

脂質代謝を抑制し熱産生量を低下させた (図 1)。加えて、熱産生機構の 1 つである褐色脂肪細胞 (BAT) の温度と深部体温は同様に有意な低値を示した (図 2)。BAT は脂肪酸を酸化分解することで熱産生を行うことから、XIH には BAT による脂質代謝性の熱産生の低下が関与していると推察する。

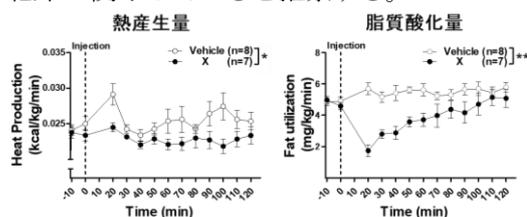


図 1 熱産生量と脂質酸化量

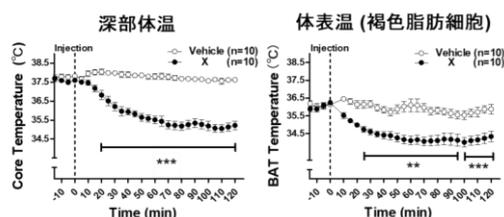


図 2 深部体温と体表温 (褐色脂肪細胞)

Values are mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  vs Veh

実験 2 の免疫組織化学的検討の結果、AVPe および MPA における有意な神経活性が示された (図 3)。X 腹腔内投与によって X が直接脳に取り込まれ、視床下部における X 濃度が上昇することから、視床下部に取り込まれた X が Q 神経を活性化させ、XIH を惹起した可能性がある。

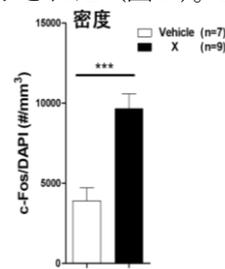


図 3 AVPe・MPA の神経活性  
Values are mean  $\pm$  SEM \*\*\* $p < 0.001$  vs Veh

### 4. 結論

本研究では、持久性運動のパフォーマンスを高める物質 X の低代謝効果に同期して、1) BAT による熱産生量の低下および、2) 体温低下を担う Q 神経局在部位の神経活性化が示唆された。

### 5. 参考文献

- 1) Takahashi TM, Sunagawa GA, Soya S, Abe M, Sakurai K, Ishikawa K, Yanagisawa M, Hama H, Hasegawa E, Miyawaki A, Sakimura K, Takahashi M, and Sakurai T. (2020) A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. Nature 583: 109- 114.