

体温概日リズムにおける摂食ペプチドの働き

時澤 健¹、尾上 侑己¹、内田 有希²、森 久恵²、中村 真由美、永島 計¹

(¹早稲田大・人間科学、²早稲田大・院・人間科学、³早稲田大・人総研)

Role of leptin and ghrelin on circadian rhythm of body temperature

Ken Tokizawa¹, Yuki Onoue¹, Yuki Uchida², Hisae Mori², Mayumi Nakamura¹ and Kei Nagashima¹

(¹Fac Human Sci, Waseda Univ, ²Grad Sch Human Sci, Waseda Univ

and ³Adv Res Center Human Sci, Waseda Univ)

【背景】我々は、絶食によって寒冷時の体温調節反応が暗期より明期（非活動期）に特に大きく減弱すること、この時間特異的の反応に時計遺伝子 *Clock* および視交叉上核の神経活動亢進に伴う室傍核の活動抑制が関与することを明らかにした (Tokizawa et al., *Neuroscience*, 2009)。本研究では、絶食によって変化する摂食ペプチド（レプチンの低下、グレリンの増加）が時間特異的な体温調節反応に関与しているか否かを検証した。

【方法】実験 1：野生型およびレプチンを欠損する ob/ob マウスを 12h-12h の明暗サイクル（午前 7 時 (ZT0) 点灯, 午後 7 時 (ZT12) 消灯）で飼育した。20°C の寒冷暴露を明期 (ZT1~4) または暗期 (ZT13~16) に行った。実験 2：野生型マウスにおいて腹腔内にグレリン (8 nmol) または対照として生理食塩水を ZT1 または ZT13 に投与し、10°C の寒冷暴露を明期 (ZT2~4) または暗期 (ZT14~16) に行った。深部体温と活動量をテレメトリー、酸素摂取量を間接的カロリーメトリーにて計測し、脳の神経活動を cFos 蛋白免疫組織化学染色にて評価した。

【結果】実験 1：野生型マウスにおいては明期と暗期ともに、寒冷暴露によって深部体温は変化しなかった。また酸素摂取量は有意に増加した。ob/ob マウスにおいて、寒冷暴露により深部体温は有意に低

下した。明期と暗期の間で有意な差は認められなかった (明期、 $3.8 \pm 0.8^\circ\text{C}$; 暗期 $2.1 \pm 0.3^\circ\text{C}$)。酸素摂取量は野生型より有意に低かった。cFos 蛋白の免疫陽性細胞数 (cFos 細胞数) は視床下部のいずれの神経核においても野生型と ob/ob マウスの間で有意な差は認められなかった。実験 2：グレリンを投与した野生型マウスにおいて、明期の寒冷暴露によって深部体温は生理食塩水投与と比較して有意に低下した。酸素摂取量は生理食塩水投与と比較して有意に低かった。一方暗期では、グレリン投与試行の寒冷暴露によって深部体温は低下せず酸素摂取量は有意に増加し、生理食塩水投与との間に有意な差は認められなかった。cFos 細胞数は視交叉上核において明期にグレリン投与により有意に増加した。また弓状核においては明期と暗期ともにグレリン投与により cFos 細胞数は増加したものの、暗期の方で増加は大きかった。室傍核において、グレリン投与のみでは cFos 発現は見られなかったものの、グレリン投与で寒冷暴露を行った暗期においては、cFos 細胞数は有意に増加した。

【結論】レプチンの欠損は体温調節反応を弱めるが、絶食時の時間特異的な体温調節反応の減弱には関与せず、グレリンの増加は絶食時の時間特異的な体温調節に関与する可能性が考えられた。