

Studies on the Enhancement of Energy Metabolism by Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonists in Mice

表, 準

<https://hdl.handle.net/2324/4060216>

出版情報：九州大学, 2019, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	表 準					
論文名	Studies on the Enhancement of Energy Metabolism by Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonists in Mice (Transient Receptor Potential Vanilloid 1 アンタゴニストによるエネルギー代謝亢進作用に関する研究)					
論文調査委員	主 査	九州大学	職名	教授	氏名	田畑 正志
	副 査	九州大学	職名	准教授	氏名	西村 正太郎
	副 査	岩手大学	職名	准教授	氏名	川端 二功

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肥満は生活習慣病のリスクファクターの一つであり、エネルギー代謝の低下により引き起こされる。すなわち、エネルギー代謝の亢進は、肥満の予防及び改善策の一つとして有効であると考えられる。トウガラシの辛み成分であるカプサイシンは、受容体である transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) を介して体熱産生及びエネルギー代謝を亢進させる。なお、TRPV1 は、熱や酸性物質などの侵害刺激も受容して痛みを惹起することも知られている。本研究では、全身のエネルギー代謝調節における TRPV1 の役割を理解するため、呼気ガス分析法を用いて、マウス (C57BL/6J) における TRPV1 アンタゴニストによるエネルギー代謝亢進作用ならびに抗肥満効果を検証した。

まず、熱、プロトン (酸) 及びカプサイシンという、3つの異なる TRPV1 活性化因子は、それぞれ TRPV1 の異なる部位に作用することから、作用部位が異なる複数の TRPV1 アンタゴニストがエネルギー代謝に与える影響について呼気ガス分析装置を用いて解析した。その結果、3つの部位全てにおいて抑制的に作用する AMG517 ならびに AMG9810 の経口または腹腔内投与により、それぞれ異なるエネルギー代謝変化を引き起こした。一方、カプサイシン作用部位を選択的に阻害する JYL1421 の投与ではエネルギー代謝は変化しなかった。しかし、JYL1421 とカプサイシンの同時投与は糖質代謝を亢進させた。これらの結果は、マウスにおいて、TRPV1 アンタゴニストの種類や投与経路の違いにより、異なるエネルギー代謝変化が誘導されることを示唆するものであった。

そこで、AMG517 を用いて、TRPV1 アンタゴニストによるエネルギー代謝亢進作用のメカニズムを検討した。カプサイシン感受性神経脱感作マウスを用いた実験及び β 遮断薬を用いた投与実験を実施したところ、AMG517 の経口投与はカプサイシン感受性神経を介し、活動量の増加を伴ってエネルギー代謝を亢進させること、また腹腔内投与によるエネルギー代謝亢進作用には、活動量の増加ならびに交感神経の活性化が密接に関与していることが推察された。

次に、TRPV1 アンタゴニストが肥満治療薬の候補となりうるか、高脂肪食 (Research Diets 社製 D12492 高脂肪食) によって誘発される肥満に対する AMG517 (体重 1 kg 当たり 1.5 mg 濃度) の抗肥満効果を評価した。高脂肪食とともに AMG517 をマウスに長期 (8 週間) 投与し、体重、摂食量、安静時代謝、耐糖能及び脂肪組織重量を測定した結果、本実験条件では、高脂肪食による肥満に対して効果を示さなかった。

以上要するに本論文は、TRPV1 アンタゴニストによるエネルギー代謝亢進作用ならびにそのメカニズムの一端を示すものであり、食品栄養学並びに動物生理学の発展に寄与する価値ある業績と認める。よって本研究は博士 (農学) の学位に値すると認める。