

脳内NPY Y5受容体持続刺激により生じる肥満モデルの解析

増子 聡、石原 あかね、織田 善純、湯本 麻里子、大川 真由美、金谷 章生

万有製薬 薬理研究所

肥満は食物が豊富に手に入る近代社会に特有な病気として、大きな位置を占めつつある。食物摂取や体のエネルギーバランスは脳の様々な神経ペプチド・神経伝達物質によりコントロールされる。中でも Neuropeptide Y(NPY)はこれまでに知られているものの中で、最も強力な摂食誘発物質の一つである。NPY は末梢および中枢神経系に広範に分布し、特に自律神経系・内分泌系の調節に関わる視床下部に高濃度に存在する。NPY の脳内への慢性投与により、過食と、代謝・ホルモンレベルの変化をともなった肥満を生じる。また各種の肥満モデル動物の視床下部において、NPY レベルの増加が報告されていることから、脳内 NPY システムの活性化が肥満形成を促進している可能性が考えられている。NPY 受容体には 5 つのサブタイプが知られており、Y1 および Y5 受容体が摂食行動に関与することが示唆されている。しかし、各受容体に対する特異的な拮抗剤がなかったことから、両受容体の生理的機能に関しては、未だ明確な結論は得られていない。

我々は選択的かつ強力な Y5 受容体拮抗薬を開発し、既存の選択的 Y5 受容体作動薬(D-Trp34NPY)との併用により、肥満発症・進展における Y5 受容体の機能について検討を行った。D-Trp34NPY をマウスの脳内へ慢性投与することで、過食をともなう典型的な肥満症状が惹起された。この症状は、Y5 拮抗薬の連続経口投与により完全に抑制された。これらの結果から、Y5 受容体の持続的な活性化が肥満を惹起することが証明された。非選択的作動薬である NPY は、中枢内投与により過食のみでなく種々の代謝レベルの変化を生じることが報告されている。そこで、Y5 受容体が摂食調節以外にも機能するか否かを調べるため、過食の影響を除いた際の、各種パラメーターに及ぼす D-Trp34NPY の影響について検討した。その結果、コントロール群と同程度の摂餌量に制限した群においても、D-Trp34NPY 投与により脂肪重量の増加、および代謝に関与する各種血液パラメーターの変動を認めた。これらの事実から、Y5 受容体が摂食調節以外に、エネルギー代謝にも作用する可能性が強く示唆され、エネルギー摂

取・代謝の両方に作用して肥満発症に寄与することが確認できた。本研究は Y5 拮抗薬の抗肥満薬としての可能性を示唆する重要なデータであり、本発表では特異的な拮抗薬の開発により得られた Y5 受容体の機能、特にエネルギー代謝に及ぼす知見について概説する。