

Chronic intracerebroventricular infusion of MCH causes obesity in mice

護守 晃、石原 あかね、松下 洋子、湯本 万里子、伊藤 雅彦、金谷 章生

万有製薬株式会社 薬理研究所

Melanin-Concentrating Hormone (MCH) は、1975 年にサケ下垂体より単離・同定された神経ペプチドで、ほ乳類の脳においては視床下部に特異的に発現している。MCH は、neuropeptide GE(NGE)および neuropeptide EI(NEI)を含む 165 個のアミノ酸から成る pre-pro-MCH (*Pmch*) が生成され、その後プロセシングされて MCH として分泌される。MCH をラットの脳室内に投与することにより摂食行動が惹起される。また、絶食及び肥満モデル動物において、視床下部における MCHmRNA の発現が上昇することが報告されており、MCH がエネルギー代謝調節に関与することが示唆されている。

近年、*Pmch* 過剰発現マウスが、過食を伴って肥満を呈することが報告された。しかしこのモデルでは、MCH と共に NGE および NEI が増加し、何らかの影響を及ぼしている可能性がある。そこで我々は、MCH をマウスの側脳室内に持続投与する方法を用いて、MCH 自身の摂食量、体重、およびエネルギー代謝に関する因子への影響を検討した。

通常食飼育において、MCH により体重増加が観察された。この効果は、高脂肪食を負荷することによって増強され、過食を伴った肥満症状を惹起した。この高脂肪食下での MCH の作用は、摂食量を vehicle 投与群と同じになるようにして、過食の影響を除く条件でも (pair-fed) 起こることがわかった。すなわち、MCH/pair-fed においても、肝臓重量、脂肪重量、血中レプチン値も増加しており、肝臓、白色脂肪における脂肪合成活性も上昇し、わずかではあるが体重の増加を認めた。また、エネルギー消費に重要な組織である褐色脂肪における遺伝子の発現や b 酸化活性も減少を示したことから、MCH によりエネルギー消費が低下していることが示唆された。以上のことから、MCH はエネルギー摂取・消費共に影響を及ぼし、エネルギーを蓄積させることがわか

り、MCH antagonist は有用な抗肥満薬となる可能性が考えられた。