

論 文 内 容 要 旨

題目 Sleep profile during fasting in PPAR-alpha knockout mice

(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ
ノックアウトマウスの絶食時における睡眠変化)

著者 Yoshitsugu Kondo, Sachiko Chikahisa, Tetsuya Shiuchi,
Noriyuki Shimizu, Daisuke Tanioka, Haruo Uguisu,
Hiroyoshi Séi

令和2年発行 Physiology & Behavior 第214巻に掲載予定

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha, PPAR α) は、核内受容体ファミリーに属する転写因子であり、脂質代謝に関連する種々の遺伝子発現を制御する。PPAR α は主に肝臓、腎臓、心臓、脳などに発現している。PPAR α の天然リガンドはパルミチン酸やオレイン酸等の脂肪酸であり、合成リガンドはベザフィブレートやクロフィブレート等のフィブレート系薬剤であるが、これらフィブレート系薬剤は抗高脂血症薬として用いられている。肝臓の PPAR α は絶食時に活性化され、脂肪酸酸化やケトン体の生成を促進する。一方、脳の PPAR α は、神経保護、記憶・学習、睡眠調節等の脳機能調節に関与する。また、絶食は、睡眠・覚醒パターンにも影響を及ぼすことが知られているが、これらの変化が PPAR α を介したものであるかどうかは不明である。そこで本研究では、PPAR α ノックアウト (KO) マウスを用いることにより、絶食時の睡眠/覚醒制御における PPAR α の役割について検討することを目的とした。

雄性の野生型 (WT) マウスおよび KO マウスを用いて、睡眠、体温、自発活動量、動脈圧および心拍数の測定を行った。脳波・筋電図記録用電極、各テレメトリーの埋込み手術を行い、2週間のリカバリー後、各パラメータの記録を行った。まず、マウスに餌を自由摂取させる条件下で各パラメータの記録を行い、次に、明期の開始から24時間の絶食条件下での記録を行った。さらに、同様の条件でマウスの血液、脳、肝臓をサンプリングし、グルコース、トリグリセリド、遊離脂肪酸、ケトン体 (アセト酢酸・ β ヒドロキシ酪酸) の血中濃

度、および肝臓、視床下部、大脳皮質におけるケトン体合成酵素 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 2, Hmgcs2) の mRNA 発現量を測定した。

WT および KO マウスは、餌の自由摂取条件下では、睡眠/覚醒量、体温、自発活動量、動脈圧および心拍数に違いはなかったものの、KO マウスはノンレム睡眠時の脳波の徐波成分の増大 (眠気の増強) を示した。一方、絶食条件下では、暗期の終盤 (ZT20~24) において、KO マウスでのみ覚醒量や自発活動量の減少が認められた。さらに同時刻において、絶食による動脈圧および心拍数の低下は、KO マウスの方が WT マウスよりも顕著に認められた。また、KO マウスは WT マウスと比較して、絶食条件下の血中ケトン体濃度や肝臓および視床下部における Hmgcs2 の mRNA 発現において低値を示した。

これらの結果から、PPAR α は、絶食などのエネルギー供給が不足した際、おそらくケトン体を介して、覚醒状態および自発運動の維持に重要な役割を果たすことが示唆された。本研究により、絶食時におけるエネルギー代謝と睡眠/覚醒調節の相互作用メカニズムの一端が明らかになった。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1448 号	氏名	近藤 慶承
審査委員	主査 大森 哲郎 副査 富田 江一 副査 吉村 弘		

題目 Sleep profile during fasting in PPAR-alpha knockout mice
(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファノックアウトマウスの絶食時における睡眠変化)

著者 Yoshitsugu Kondo, Sachiko Chikahisa, Tetsuya Shiuchi, Noriyuki Shimizu, Daisuke Tanioka, Haruo Uguisu, Hiroyoshi Séi
令和2年発行、Physiology & Behavior、第214巻に掲載予定
オンライン発行 令和元年11月27日
(主任教授 勢井 宏義)

要旨 ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha, PPAR α) は、核内受容体ファミリーに属する転写因子であり、脂質代謝に関連する種々の遺伝子発現を制御する。PPAR α の生体リガンドはパルミチン酸やオレイン酸等の脂肪酸である。PPAR α は主に肝臓、腎臓、心臓、脳などに発現している。肝臓の PPAR α は絶食時に活性化され、結果、脂肪酸酸化やケトン体の生成が促進される。一方、脳の PPAR α は、神経保護、記憶・学習、睡眠・覚醒等の脳機能調節に関与する。

睡眠・覚醒調節は、絶食により大きく影響を受けるが、その影響が PPAR α を介したものであるかどうかは未だ不明である。そこで申請者らは、PPAR α ノックアウト (KO) マウスを用いることにより、絶食時の睡眠・覚醒調節における PPAR α の役割について検討することを目的とし、本研究を実施した。

雄性の野生型 (WT) マウスおよび KO マウスを用いて、睡眠、体

温、自発活動量、動脈圧、心拍数の測定を行った。まず、ベースラインにおける各パラメータの群間比較を行い、次に、別群を用いて絶食実験を行った。絶食は、明期開始時点からの24時間とし、その間、各パラメータの記録を行った。さらに、同様の条件下で、血液、脳、肝臓をサンプリングし、グルコース、トリグリセリド、遊離脂肪酸、ケトン体（アセト酢酸・ β ヒドロキシ酪酸）の血中濃度、および肝臓、視床下部、大脳皮質におけるケトン体合成酵素、3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase 2 (Hmgcs2) の mRNA 発現量を測定し比較した。得られた結果は以下のとおりである。

1. ベースラインにおいて、KO マウスは、睡眠・覚醒量、体温、自発活動量、動脈圧、心拍数に、WT マウスとの差を示さなかったが、ノンレム睡眠時の脳波徐波成分の増大を示した。
2. 絶食条件下において、KO マウスは WT マウスと比較して、暗期後半の自発活動量および覚醒量の減少を示した。また、KO マウスでは、暗期後半において、絶食による動脈圧および心拍数の低下が WT マウスよりも大きかった。
3. 絶食条件下において、KO マウスは WT マウスと比較して、血中ケトン体濃度の低下、および、肝臓と視床下部における Hmgcs2 mRNA 発現の減弱を示した。

これらの結果から、絶食によってエネルギー供給が不足した場合、PPAR α は、脂質代謝を介して覚醒および自発運動の維持に重要な役割を果たすことが示唆された。本研究は、睡眠・覚醒調節とエネルギー代謝の相互関連機構の一端を明らかにするものであり、睡眠医学に寄与するところ大きく、学位授与に値すると判定した。