

コレシストキニン A 受容体を介した多様な生体機能調節

富山大学大学院理工学研究部

准教授 池田 真行

はじめに

コレシストキニン(cholecystokinin)は末梢(腸管)や中枢(後視床下部など)において、満腹感を司る神経情報伝達を担うペプチドとして知られる。実験的には、マウスやラットにおいて、CCK-A 受容体アゴニスト(CCK-8s)投与が、摂食活動を抑制することは広く知られるところである。また、Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットは過食・肥満症状を示す動物として系統を確立されてきたが、これはコレシストキニン A (CCKA) 受容体の遺伝的欠損が関与することが示唆されている。こうしたことから、CCK-A 受容体は、典型的な非インシュリン依存性糖尿病の因子であるとも考えられている。しかしながら一方で、CCK-A 受容体ノックアウトマウス(CCKAR^{-/-})では、摂食異常や体重増加が観察されておらず、CCK-A 受容体の機能については、今なお不明な点が多い。ここでは、富山大学理学部において行った CCKAR^{-/-}マウスの解析結果に基づき、その最新の知見を紹介する。

コレシストキニン A 受容体による摂食・哺乳活動調節

これまでに、成体の CCKAR^{-/-}マウスにおいては、摂食異常や肥満は報告されていない(参考文献1)。われわれのグループは、ライフスパンにおよぶ CCKAR^{-/-}マウスの体重変化や摂食量の検討を行い次の興味深い結果を得た。まず、授乳期の母マウスにおいて、CCKAR^{-/-}は野生型に比べ摂食量の増加傾向が認められた。さらに、哺乳期の CCKAR^{-/-}子マウスの成長が野生型に比べ有意に早いこと(乳児肥満傾向)も明らかになった。そこでさらに、CCK-A 受容体遺伝子ノックアウトカセットに挿入された LacZ レポーターを手掛かりに、CCK-A 受容体発現部位の発生学的な変化を解析した。その結果、哺乳期のマウスの後視床下部では、CCK-A 受容体の発現は弱く、一方で、第三脳室壁を形成する未同定の細胞群(タニサイト様細胞)に強い発現を観察した。さらに、発生初期の脳スライスに CCK-8s で刺激すると、脳室壁細胞において最も大きな Ca²⁺ 増加応答が引き起こされた。これらのことは、摂食活動のみならず哺乳活動においても CCK-A 受容体が関与していることを示唆している。

コレシストキニン A 受容体による体内時計調節

OLETF ラットを用いた先行研究により、体内時計の光同調における CCK-A 受容体の関与が示唆されていた。そこで、われわれは CCKAR^{-/-}マウスの概日リズム解析を行い、

CCK-A 受容体の特異的な関与の有無を検討した。その結果、CCKAR-/-マウスでは、環境の時刻情報を遮断した（恒暗：摂食制限無）条件下での行動リズムや時計遺伝子（mPer1/2）遺伝子発現リズムには異常が見られないものの、明暗サイクルシフト後のリズム再同調能が大きく減少していた。また、同様の条件下で光パルスによる SCN 内 mPer1/2 遺伝子発現を解析したところ、CCKAR-/-マウスで有意に発現が減少することも明らかになった。これらの結果は、体内時計システム（特に光入力経路）における CCKA 受容体の関与を示唆するものである。

さらに、体内時計システムのどの部位に CCKA 受容体が発現し、時計調節に寄与しているのかを解析するために、体内時計の本体（視床下部視交叉上核；SCN）や網膜におけるレポーター解析や Ca²⁺イメージング実験を行った。その結果、(i) 網膜からの投射を受けるグルタミン酸受容性 SCN ニューロンには CCK-A 受容体が存在しないこと（研究手法は参考文献 2 を参照）、および(ii)グリシン陽性網膜アマクリン細胞に CCK-A 受容体の強い発現が認められることが明らかとなった（参考文献 3）。よって、コレシストキニン A 受容体による体内時計調節は、ペースメーカー本体における作用ではなく、網膜を介した間接的な作用であることが明らかになった。

コレシストキニン A 受容体による瞳孔反射調節

体内時計への光情報伝達は、メラノプシンを色素として含有する網膜神経節細胞の軸索投射を用いて行われる。近年、メラノプシン陽性網膜神経節細胞の軸索投射が、画像形成に関与しない光入力経路（Non-image-forming visual functions; 非画像形成視覚機能）にとって重要な役割を果たすことが示唆されている。非画像形成視覚機能には、上述した体内時計の光同調のほか、光による驚愕応答や、瞳孔反射などが含まれる。そこで、グリシン陽性網膜アマクリン細胞における CCK-A 受容体の機能が、瞳孔反射にも影響するのかを解析した。その結果、100 lux 以上の光パルスによる瞳孔反射応答が CCKAR-/-マウスで有意に減弱していることが明らかとなった。これまで、多様な動物の網膜にコレシストキニンが含まれることは知られていたが、個体レベルでの生理機能については全くわかっていなかった。本研究は、網膜アマクリン細胞における CCK-A 受容体が特定の視覚機能にとって重要な役割を担っていることを示した最初の知見として注目されている（参考文献 3）。

参考文献

1. Takiguchi S, Suzuki S, Sato Y, Kanai S, Miyasaka K, Jimi A, Sinozaki H, Takata Y, Funakoshi A, Kono A, Minowa O, Kobayashi T, & Noda T (2002) Role of CCK-A receptor for pancreatic function in mice: A study in CCK-A receptor knockout mice. *Pancreas* 24: 276-283.
2. Ikeda M, Sugiyama T, Wallace CS, Gompf HS, Yoshioka T, Miyawaki A, & Allen CN

(2003) Circadian dynamics of cytosolic and nuclear Ca^{2+} in single suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuron* 38 : 253-263.

3. Shimazoe T, Morita M, Ogiwara S, Kojiya T, Goto J, Kamakura M, Moriya T, Shinohara K, Takiguchi S, Kono A, Miyasaka K, Funakoshi A, & Ikeda M (2008) Cholecystokinin-A receptors regulate photic input pathways to the circadian clock. *FASEB J* 22:1479-1490.

謝辞

本研究の一部は九州大学大学院薬学研究院・島添隆雄先生との共同研究により行われました。またノックアウトマウスを提供下さいました九州がんセンター・瀧口総一先生に感謝いたします。

略 歴

ふりがな いけだ まさゆき
氏名： 池田 真行
性別： 男
生年月日： 1966年11月5日生まれ (42歳)
現職： 富山大学理学部生物学科 准教授
現住所： 〒930-8555 富山市五福 3190
電話・FAX： 076-445-6636 (理学部 B214 号室)
E-mail： msikeda@sci.u-toyama.ac.jp

学歴

1990年3月 山口大学理学部生物学科 卒業
1990年4月 山口大学大学院理学研究科修士課程(生物学専攻) 入学
1992年3月 同上 修了 (理学修士)
1992年4月 東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程(機能学系生理学専攻) 入学
1996年3月 同上 修了 (医学博士)

職歴

1996年4月 早稲田大学人間総合研究センター (分子神経生物学教室)・助手
2000年4月 早稲田大学理工学総合研究センター (分子神経生物学教室)・専任講師
2001年10月 (財)大阪バイオサイエンス研究所・第2研究部・研究員
2004年4月 早稲田大学先端バイオ研究所・客員助教授を兼任。
2005年1月 富山大学理学部生物学科助教授
2006年4月 富山大学大学院理工学研究部 (理学)・准教授に着任、現在に至る。

海外留学

1998年4月から平成2001年9月まで Oregon Health & Science University (オレゴン医科学大学), Vollum (ヴォーラム) 研究所および Center for Research on Occupational and Environmental Toxicology (環境産業毒学研究所) 客員研究員

所属学会

日本神経科学学会 正会員
日本生理学会 正会員
日本睡眠学会 評議員
日本時間生物学会 評議員
北米神経科学学会 (Society for Neuroscience) 正会員

賞罰

2003年9月 第1回日本時間生物学会学術奨励賞 受賞
2004年7月 第7回日本睡眠学会学術奨励賞 受賞