

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 孫 汝楠

論 文 題 目

GABA_B receptor signaling in the caudate putamen is involved in binge-like consumption during a high fat diet in mice

(背側線条体ニューロンの GABA_B 受容体シグナルは高脂肪食の binge-like eating に関与する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 小池 晃彦
名古屋大学教授

委員 菅波 孝祥
名古屋大学教授

委員 勝野 雅央
名古屋大学教授

指導教授 有馬 寛

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

本研究では、線条体ニューロンの GABA_B 受容体シグナルが過食に与える影響を検討した。過食モデル(binge-like eating)において、WT マウスで HFD 摂食時に背側線条体(CPu)および腹側線条体(NAc)の Drd1 発現ニューロンの活性化を認めた。線条体ニューロン特異的 GABA_BR 欠損マウス (KO) は WT マウスと比較して、binge-like eating モデルにおける HFD 摂餌量の有意な増強を認め、この時 CPu における Drd1 発現ニューロン活性は WT マウスと比較して有意な増強を認めた。一方で、NAc では両群間で有意差を認めなかった。また、GABA_B 受容体アゴニストである Baclofen の投与により、WT マウスでは HFD 摂餌量が低下し、CPu における Drd1 発現ニューロンの活性は抑制されたが、KO マウスでは摂餌量は変化せず、CPu における Drd1 発現ニューロンの活性も抑制されなかった。以上の結果より、binge-like eating モデルにおいて、CPu における GABA_B 受容体シグナルはドーパミン D1 受容体シグナルを阻害することで過食の抑制をきたすことが示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. GABA_B 受容体アゴニストである Baclofen は肥満マウスにおいて抗肥満作用を示すことが報告されている。また動物実験および臨床試験においても過食を抑制する作用が報告されている。今回その詳細な機序を検討するために、報酬系の一部を担う線条体の GABA_B 受容体シグナルにおける検討を行った。
2. WT マウスと KO マウスを用いて離乳時より、普通食もしくは高脂肪食を与え、16 週齢までの BW をそれぞれ測定したが、両群間で有意差は認められなかった。また 16 週齢時の摂餌量、飼料効率、内臓脂肪重量、ブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験を比較評価したが、こちらも両群間は有意差を認められなかった。線条体の GABA_B 受容体シグナルはエネルギーバランスに影響は与えないと考えている。
3. CPu と NAc の活性化はそれぞれ投与された物質の種類によって異なることが報告されている。例えば、エタノール、麻薬、甘味は NAc におけるドーパミンシグナル伝達を有意に増加させる一方、脂肪摂取、カロリー摂取は CPu ドーパミンシグナル伝達を有意に増加させるという報告されている。今回は binge-like eating モデル、すなわち制限された時間内に過食となりカロリー摂取が増加するモデルで検討を行ったため、CPu でのみシグナルの変化が認められた可能性を考えている。

本研究は、背側線条体ニューロンにおける GABA_B 受容体シグナルはドーパミン受容体シグナルの抑制を介して高脂肪食の binge-like eating を抑制することが示された。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	孫 汝 楠
試験担当者	主査	小池 晃彦	副査 ₁	菅波 孝祥
	副査 ₂	勝野 雅央	指導教授	有馬 寛
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 線条体のGABA_B受容体シグナルにおける過食の機序を検討した理由について2. 線条体のGABA_B受容体シグナルがエネルギーバランスに与える影響について3. バクロフェン (baclofen) の作用が背側線条体のみで認められ、腹側線条体では認められなかったことについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				