

香川県立保健医療大学リポジトリ

研究生生活を振り返って

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 新見, 道夫, Niimi, Michio メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/263

研究生生活を振り返って

新見 道夫*

香川県立保健医療大学名誉教授

Looking Back on My Research Life

Michio Niimi *

Professor Emeritus, Kagawa Prefectural University of Health Sciences

要旨

私は、2014年3月に香川県立保健医療大学で定年を迎えた。40年間、私が興味をもった主な研究領域は、内分泌学であった。本稿では、私の研究を支えて下さった方々との出会いについて振り返ってみた。また、私の最近の主な4つの研究テーマ：(1)食欲調節の中樞神経機構；(2)肥満に関する臨床的研究；(3)ストレスに関連した神経ペプチドの役割；(4)ストレスの評価法およびその臨床応用；について要約した。この雑誌への寄稿の機会を与えていただいた香川県立保健医療大学に心から感謝する。

Key Words: 出会い (encounters), 内分泌学 (endocrinology), 肥満 (obesity), ストレス (stress), 神経ペプチド (neuropeptide)

*連絡先：〒761-0123 香川県高松市牟礼町原281-1 香川県立保健医療大学図書館

* Correspondence to: Library, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1 Murecho-hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123 Japan
E-mail : library@chs.pref.kagawa.jp

はじめに

1974年に昭和大学医学部を卒業し、岡山大学医学部に10年、香川医科大学に19年、香川県立保健医療大学に11年、合わせて40年間にわたり教育、研究および診療に従事し、無事定年退職を迎えることができたことは誠に幸せに思う。香川県立保健医療大学を退職するにあたり、2014年3月6日に最終講義を行う機会を与えていただいたので、ここにまとめた。医療や研究を志す人たちに役に立てば幸いである。

1. 研究の思い出と人々との出会い

これまで、私の研究を支えていただいた諸先輩、同僚、仲間、学生との出会いと思い出を感謝の気持ちをこめて紹介する。

まず、大学卒業後、最初に入局したのは岡山大学第三解剖学教室であった。父の新見嘉兵衛より脳研究のノウハウを教えられ、神経解剖学のおもしろさを知るとともに、後のライフワークとなった神経内分泌学研究の土台を築くことになった。

若いころに受けた感銘は生涯を決定するとよくいわれるが、私は学生時代に内科の飯野史郎教授から視床下部・下垂体の講義を拝聴し、そのお話の魅力にとりつかれ、いつの日かその研究をしたいと思っていた。そのため解剖学教室で学位取得のめどが立った後、腎・膠原病及び内分泌研究で有名な大藤眞先生が創められた岡山大学医学部第三内科に1976年に入局した。第三内科では、まず、臨床研修を受け、その後、高原二郎先生の率いる内分泌研究班に加えていただいた。ラジオイムノアッセイ（RIA）を駆使して、成長ホルモンやプロラクチンの分泌調節について基礎的な研究をするとともに、臨床内分泌についても学んだ。内科病棟では、多くの患者を受け持ち、教授回診や臨床カンファレンスを通じて、幅広くかつ深みのある臨床経験ができた。

1983年に香川医科大学医学部検査部講師・兼副部長に昇任し、河西浩一教授のご指導の下に検査部スタッフと毎週、勉強会を重ね、臨床検査に関する研究に取り組んだ。また、ライフワークである神経内分泌学の充実を図るため、第一内科学教室のスタッフと共に抄読会を始め、多くの文献を読んだの準備、討論を通してお互いに切磋琢磨し、共同研究を進めた。1986年には、米国ニューオーリンズのチューレン大学メディカルセンターに留学することができ、神経内分泌学研究で有名な有村章先生のご指導を受けることができた。しかし、十分な研究成果をあげることはできず、研究の厳しさを思い知ったが、免疫組織化学をはじめ様々な実験手技を学ぶことができたため、それを応用した独創性のある研究法を確立し、その後の飛躍的な研究発展につながった。1987年からは、当時の第一内科の佐藤誠先生や若い研究者と共に、視床下部・下垂体ホルモン分泌調節に関する

共同研究の充実を図ることができ、インパクトファクターの高い国際誌にも次々と論文が掲載されるようになった。1995年には臨床検査医学講座の助教授に就任したが、この時期には、論文になりそうな資料があれば、片っ端から論文にするという習慣が身についた。

2003年4月に香川県立医療短期大学臨床検査学科に教授として赴任し、翌年には香川県立保健医療大学が開設され、その後、2009年には、保健医療学研究科が設置された。保健医療大学では教育に重点が移り、研究科では、必須科目である「健康増進科学論」の授業を5年間担当し、夜遅くまで大学院生と議論したことは、忘れ得ない思い出である。研究においては、十分な成果をあげることができなかったが、臨床検査学科11名の卒業研究や1名の大学院生の修士論文のテーマとして「肥満やストレスに関する臨床研究」に取り組み、充実した教育・研究生活を送ることができた。

2. 肥満およびストレスに関する研究

私の最近の研究テーマであった肥満およびストレスに関する基礎的・臨床的研究について述べる。

(1) 食欲調節の中樞神経機構

肥満は糖尿病、脂質異常症、高血圧症など生活習慣病の最大のリスクと考えられており、肥満をコントロールすることは生活習慣病対策のうえで重要である^{1) 2)}。脂肪細胞が過剰に蓄積した状態である肥満は、エネルギー摂取と消費のアンバランスによって発症する。近年の分子遺伝学の進歩により、脂肪組織由来ホルモンであるレプチンが発見され、それ以降、肥満が発症するメカニズムが分子レベルで急速に明らかになってきた²⁾。我々は、食欲調節に関与している視床下部神経ペプチドを中心に、食欲調節のメカニズムについて研究してきた。本稿では、特に、レプチン、オレキシン、ニューロペプチドY（NPY）およびニューロメジンU（NMU）に関する研究成果について述べる。

1) レプチン抵抗性について

レプチンは146アミノ酸残基からなるペプチドで、その発現は脂肪細胞に特異的である²⁾。脂肪細胞より血中に分泌されたレプチンは、視床下部のレプチン受容体に作用することにより強力な摂食抑制とエネルギー消費を促し、体重を減少させる。レプチン発現の契機となった ob/ob マウスはレプチンが欠損しているため著明な肥満をきたす。ヒトにおけるレプチン遺伝子およびその受容体異常においても著しい肥満を呈することから、レプチンの病因的意義が証明されている²⁾。しかし、ヒトや動物の肥満では、血中レプチン濃度は高値であるが肥満は是正されず、これをレプチン抵抗性と呼ぶ。我々は肥満動物モデルであるOLETFラットにレプチンを末梢と中枢に投与し、摂餌量および神経の活動性を示す脳内Fos蛋白の発現を指標に検討した³⁾。肥満したOLETFラットでは、血中レプチン濃度はLETO（対照ラット）に比

し、著明に高値であった（レプチン抵抗性）。肥満したOLETFラットでは、レプチンの末梢投与で食欲抑制効果が認められなかったが、脳室内投与では抑制された。脳内Fos蛋白の発現は、末梢投与では、肥満したOLETFラットにおいて有意に減少していたが、レプチンを脳室内投与すると、両者のラットで視床下部におけるFos蛋白の発現を認め、差を認めなかった。このように肥満が高度になると血中レプチンの情報は脳へ伝達されにくくなることが示された。その後の研究において、レプチン抵抗性の機序については、血液-脳関門でのレプチンの輸送能低下、また、脳内レプチンシグナル伝達抑制因子の蓄積が考えられているが、完全には解明されていない。

2) 食欲調節における神経ペプチドの役割

視床下部には多くの摂食に関与する神経伝達物質や神経ペプチドが存在しており、互いに連絡し、ネットワークを形成して食欲を調節していると考えられている（Fig. 1）⁴⁾。また、視床下部は末梢に存在するレプチンとインスリンおよび消化管ホルモンであるグレリン、ペプチドYY（PYY）およびコレシストキニン（CCK）などによっても調節されている。

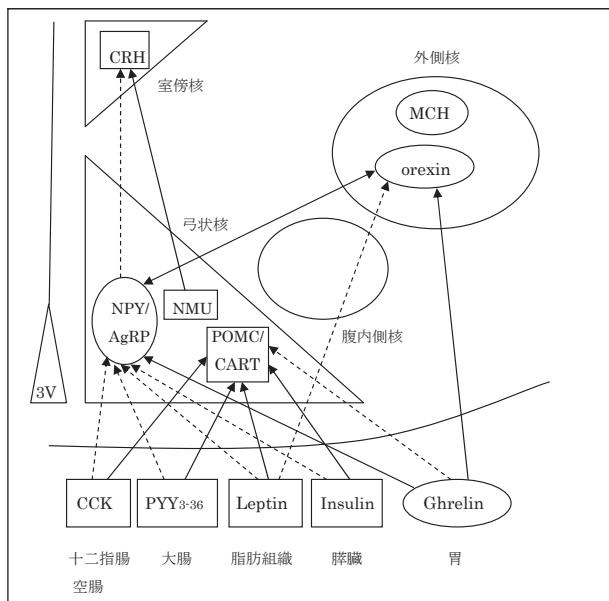


Fig. 1 視床下部におけるエネルギー代謝調節機構（文献⁴⁾より引用改変）

実線は促進的、点線は抑制的に作用することを示すが、代表的なもののみを示す。楕円で囲んだ物質は摂食促進系、四角で囲んだ物質は摂食抑制系の物質を示す。

3V, third ventricle; CRH, corticotropin-releasing hormone; NPY, neuropeptide Y; AgRP, agouti-related peptide; POMC, proopiomelanocortin; CART, cocaine-amphetamine-regulated transcript; NMU, neuromedin U; MCH, melanin-concentrating hormone; PYY, peptide YY; CCK, cholecystokinin.

我々は、摂食調節因子であるオレキシンに注目し、ニューロペプチドY（NPY）の摂食増加作用がオレキシン神経を介するか否か、またレプチンがこのNPY-オレキシン神経系を抑制するののかについて、成熟雄ラットを用いて、摂餌量と脳内Fos蛋白発現を指標に検討した。その結果、NPYの摂食増加作用の一部はオレキシン神経を介することが示唆され、また、レプチンはNPY-オレキシン神経系による摂食亢進作用を抑制することを証明した⁵⁾。

NMUは、ブタ脊髄から単離された23アミノ酸からなるペプチドで、視床下部弓状核に発現しており、室傍核に存在する受容体を介して摂食抑制などの作用を発揮する⁴⁾。我々は、NMUの摂食抑制作用と、その作用する脳部位を明らかにするため、NMUをラットの脳室内に投与し、摂餌量を計測するとともに、脳内のFos蛋白発現の分布について観察し、その神経の特定を試みた⁶⁾。NMUは室傍核、視索上核、脚傍核などの神経に働き、暗期の摂食を抑制した。NMUの脳室内投与により、室傍核の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）やオキシトシン、バソプレッシンニューロンに神経の活動性を示すFos蛋白の発現が認められることから、NMUの中樞作用はCRHを介している可能性が高い。

(2) 肥満に関する臨床的研究

1) メタボリックシンドロームの診断基準に関する検討

メタボリックシンドロームは粥状動脈硬化の危険因子である内臓脂肪肥満を基盤とし、高血圧、耐糖能異常、脂質異常といった代謝異常を合併した複合型リスク症候群であり、心血管病や糖尿病を発症しやすい病態である²⁾。まず、1999年に世界保健機関（WHO）からインスリン抵抗性を基盤としてとらえ、耐糖能障害を必須とする診断基準が示され、次いで、2001年に米国コレステロール教育プログラムの高脂血症治療ガイドラインであるNCEP-ATPIII（National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III）による診断基準が作成された。しかし、これら診断基準では異なる診断項目が存在していた。これらを統一し、腹部肥満の役割を重視するため、2005年4月に欧米では国際糖尿病連合（IDF）の診断基準が発表され、わが国では、同時期に日本人に即した診断基準が公表された。日本の診断基準は非常に簡便で、臨床的あるいは予防医学上の使いやすさを備えており、活用されているが、臨床現場からはいくつかの疑問も出されている。

我々は厚労省と同じ基準を用いて、丸亀市飯山町住民のメタボリックシンドロームの頻度について検討したところ、男性21.2%、女性9.9%であった⁷⁾。これらの結果、メタボリックシンドロームの頻度の男女比はほぼ2対1であり、メタボリックシンドロームの最終表現型である心血管病の発症頻度の性差に一致していた。さらに、同一集団でIDFのアジアウエスト周囲長基準を用いて検討した結果、メタボリックシンドローム、メタボ

リックシンドローム予備群（腹部肥満＋1危険因子）、いずれにおいても女性で頻度が高くなった。このように、男女のメタボリックシンドロームの頻度が逆転するということは、心血管病の男女差を考慮すると妥当とはいえない。したがって、わが国のウエスト周囲長の基準は適切と考えられた。

2) 肥満と慢性腎臓病に関する疫学研究

慢性腎臓病 chronic kidney disease (CKD) とは原疾患にかかわらず広範に腎臓病の存在を診断するものであり、2002年に米国腎臓財団によりその概念が提唱された^{1) 2)}。定義は腎障害を示唆する血液、尿検査、または画像検査の異常、あるいは糸球体濾過量 (GFR) 60ml/min/1.73m²未満が3ヵ月以上持続する場合とされている。

肥満が腎機能低下に関連していることは以前から知られている。我々は、2007年に、健康診査に参加した住民の50～96歳までの男女948名を対象として、腎機能低下（推定糸球体濾過量60ml/min/1.73m²未満）と年齢、肥満、脂質異常、高血圧、糖尿病との関連について検討した⁸⁾。その結果、腎機能低下者は18.6%に認められ、加齢、腹部肥満、脂質異常症、高血圧、糖尿病などが腎機能低下に関連していることを明らかにした。

さらに、我々は、メタボリックシンドロームとCKDの関連について興味を持ち、丸亀市飯山町住民女性の疫学調査を実施した⁹⁾。それによると女性のメタボリックシンドロームの頻度は7.9%、CKDは7.4%であった。女性のCKDの発症率はメタボリックシンドローム予備群において対象群の4.1倍、メタボリックシンドロームでは9.0倍で有意に高かった。また、メタボリックシンドロームでは蛋白尿の陽性率が有意に高かった。これらの結果より、メタボリックシンドロームはCKD発症の重要な因子であることが示された。このように、CKDとメタボリックシンドロームは関連しており、進行度に応じた適切な対策が可能であるため、対策の重要性を啓発していくことが重要である。

(3) ストレスに関連した神経ペプチドの役割

ストレスと身体変化（ストレス反応）について論じ、ストレス反応を起こす経路には、内分泌系、免疫系、自律神経系があることを示し、ストレス学説を提唱したのはハンス・セリエである¹⁰⁾。ストレスシステムの中心的な調節物質は、CRHである。CRHは、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の合成と分泌を刺激し、視床下部－下垂体－副腎 (HPA) 系を亢進させる。

我々は、視床下部神経ペプチド (CRH、ニューロペプチドWおよびニューロペプチドS) およびストレスと免疫系との経路に注目し、ストレス調節のメカニズムについて検討した。

1) ACTH分泌に関与するCRHニューロン

正中隆起部に線維を投射するCRHニューロンの局在についてCRHの蛍光免疫染色と逆行性標識色素トルー

ブルーを組み合わせて検討した¹¹⁾。正中隆起にトルーブルーを注入した後、逆行性標識色素で標識されたCRHニューロンは室傍核と室周囲核に検出され、視索前野には認められなかった。したがって、ACTH分泌に関与するCRHニューロンは室傍核と室周囲核に局限していることが示された。

2) ストレスと免疫系に関する研究

ストレスは免疫系を抑制すると考えられ、内分泌系や免疫系を司るサイトカインの作用により複雑な様相を呈するが、その機序について検討した^{12) 13)}。我々は、インターロイキン (IL)-1による血液－脳情報伝達機構を解明するため、ラットにIL-1 β を経静脈的に持続投与し、灌流固定後、脳内Fos蛋白発現ニューロンの分布について検討した¹²⁾。また、脳内プロスタグランジンE₂ (PGE₂) の関与について検討した。その結果、循環血液中のIL-1 β の情報の大部分は脳内PGE₂を介して視床下部室傍核や視索上核の神経に伝えられることを証明した。

また、インターロイキン (IL)-6がHPA系を活性化するかどうかについてIL-6を末梢に持続投与し、血中のACTHと脳内Fos蛋白発現を指標に検討した¹³⁾。IL-6は視床下部の室傍核などに働き、血中のACTH分泌を促進した。また、これらの作用は脳内PGE₂を介していることが証明された。

3) ストレスにおけるニューロペプチドWの役割

ニューロペプチドWはオーファンGタンパク共役型受容体 (GPCR) の内因性リガンドとして発見され、その産生ニューロンは視床下部の室傍核、視索上核、弓状核、背内側核、弓傍核 (脳弓周囲の核)、外側核などに分布していることから、摂食やストレス反応との関連が示唆される¹⁴⁾。我々は成熟雄ラットを用いて、拘束ストレスや寒冷ストレスによりNPWニューロンが賦活化されるかどうかについて、神経の活動性を示すFos蛋白の発現を用いて検討した¹⁵⁾。拘束ストレスや寒冷ストレスにより、視床下部弓傍核のNPW含有ニューロンの一部にFos蛋白の発現を認めた。これはストレスによりNPW含有ニューロンが賦活化されていることを示している。また、NPWをラット脳室内に投与すると室傍核小細胞部にFos蛋白が発現することから、NPWニューロンの下流にCRHニューロンの存在が示唆され、HPA系を活性化するものと考えられる。このように、NPWニューロンが生体のストレス反応に関わっていることを明らかにした。

4) ストレスに関与するニューロペプチドS (NPS) の役割

NPSはGPCRの内因性リガンドとして発見され、ラット脳幹のノルアドレナリンを含む青斑核とBarrington核の間に局在するこれまで未知とされてきたニューロン群に特異的に発現しており、覚醒作用、抗不安作用および摂食行動への関与が報告されている¹⁶⁾。我々は、NPSを

ラットの脳室内に投与し、脳内Fos蛋白発現の分布について検討した¹⁷⁾。その結果、Fos蛋白の発現は視床下部外側野、背内側核、室傍核、扁桃体などに認められ、外側野にFos蛋白陽性のオレキシンニューロンが観察された。これらの結果より、NPSはオレキシン神経系の一部を介して摂食や覚醒作用に関与している可能性が示唆された。今後は、NPSニューロンとオレキシンニューロンとの直接のシナプス結合の証明が必要である。

(4) ストレスの評価法およびその臨床応用

これまでストレスを評価するには問診による主観的な評価法、血液や尿中のカテコラミンやコルチゾールを測定する客観的な生化学的方法、また、脳波の α 波や心拍数の変動などを用いた生理学的評価法などがあり、利用されてきた¹⁾。最近では、簡単に採取できる唾液が注目され、唾液からストレスを反映する物質としてコルチゾール、アミラーゼ、クロモグラニンA、分泌型免疫グロブリンA (IgA) などが同定された¹⁰⁾。これらのストレス関連成分は測定が簡便であり、複数の市販免疫測定キットを利用できるため、臨床現場で容易に使用されている。

我々は、やや長時間の国家試験模擬試験（筆記）のストレスについて検討し、試験終了直後に唾液中アミラーゼは有意に増加し、唾液中コルチゾールとクロモグラニンAは変化しなかったと報告した¹⁸⁾。このように、唾液中アミラーゼの測定は、直接神経作用により短時間で反応するため、精神的ストレスのよい指標と考えられた。

おわりに

内分泌に魅せられて、40年間の長きにわたり、無我夢中で走ってきた。今回、私の研究を振り返ってみて、まさに「七転び八起き」であったが、その研究内容に筋を通すことができたことは誇りに思う。しかし、臨床医でありながら、基礎的研究に重きを置きすぎて、臨床研究の業績は十分でなかったと反省している。今後は、微力ながら一臨床医として、地域の方々の保健医療に尽力していくつもりで、精進していきたいと思う。

最後に、香川県立保健医療大学の教職員の皆様および学生諸君のますますのご活躍とご発展を祈念し、筆をおく。

文 献

- 1) 新見道夫. “元気で長生きのための健康増進科学論” ふくろう出版, 岡山, 2012.
- 2) 新見道夫. “肥満の科学 —その基礎と臨床—” 丸善京都出版サービスセンター, 京都, 2013.
- 3) Niimi M, Sato M, Yokote R, Tada S, Takahara J. Effects of central and peripheral injection of leptin on food intake and on brain c-fos expression in

the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rat with hyperleptinemia. *J Neuroendocrinol* 11(8) : 605-611, 1999.

- 4) 新見道夫. 食欲調節の中樞神経機構. 香川県立保健医療大学雑誌 4 : 1-8, 2013.
- 5) Niimi M, Sato M, Taminato T. Neuropeptide Y in the central control of feeding and interactions with orexin and leptin. *Endocrine* 14(2) : 269-273, 2001.
- 6) Niimi M, Murao K, Taminato T. Central administration of neuromedin U activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrine* 16(3) : 201-206, 2001.
- 7) 新見道夫, 宮井陽一郎. 丸亀市住民健診におけるメタボリックシンドロームの疫学分析. 糖尿病 51(5) : 1-8, 2008.
- 8) 新見道夫, 永澤春音, 林明美, 宮井陽一郎. 住民健診における腎機能低下の危険因子に関する疫学研究. 香川県立保健医療大学紀要 5 : 7-12, 2008.
- 9) Niimi M, Hayashi A, Nagasawa H, Miyai Y. Epidemiologic analysis of metabolic syndrome and chronic kidney disease on general health examination in Japanese women. *Bulletin of Kagawa Prefectural College of Health Sciences* 5 : 1-6, 2008.
- 10) 新見道夫. 新しいストレスの評価法およびその臨床応用. 内分泌・糖尿病・代謝内科 31(4) : 402-406, 2010.
- 11) Niimi M, Takahara J, Hashimoto K, Kawanishi K. Immunohistochemical identification of corticotropin releasing factor-containing neurons projecting to the stalk-median eminence of the rat. *Peptides* 9(3) : 589-593, 1988.
- 12) Niimi M, Sato M, Wada Y, Takahara J, Kawanishi K. Effect of central and continuous intravenous injection of interleukin-1 β on brain c-fos expression in the rat : Involvement of prostaglandins. *Neuroimmunomodulation* 3(2-3) : 87-92, 1996.
- 13) Niimi M, Wada Y, Sato M, Takahara J, Kawanishi K. Effect of continuous intravenous injection of interleukin-6 and pretreatment with cyclooxygenase inhibitor on brain c-fos expression in the rat. *Neuroendocrinology* 66(1) : 47-53, 1997.
- 14) 新見道夫. ストレスに関連した神経ペプチドの役割. 香川県立保健医療大学雑誌 5 : 1-6, 2014.
- 15) Niimi M, Murao K. Neuropeptide W as a stress mediator in the hypothalamus. *Endocrine* 27(1) : 51-54, 2005.
- 16) 新見道夫. ニューロペプチドSの覚醒, 情動, 摂食調節における役割. 香川県立保健医療大学紀要 3 : 137-141, 2006.
- 17) Niimi M. Centrally administered neuropeptide

S activates orexin-containing neurons in the hypothalamus and stimulates feeding in rats. *Endocrine* 30(1) : 75-79, 2006.

18) 新見道夫, 山田恭二, 栗波篤史, 三好真琴. 大学生

の試験ストレスが唾液中コルチゾール, アミラーゼ, クロモグラニンAに及ぼす影響. 香川県立保健医療大学雑誌 1 : 49-53, 2009.

Abstract

Having reached my retirement age, I retired from Kagawa Prefectural University of Health Sciences on March 31, 2014. The main area of my research interest for 40 years was endocrinology. In this article, I look back on my encounters with people who kindly supported my research. In addition, I summarize the four main themes of my recent research : (1) Central mechanisms of appetite regulation ; (2) Clinical research related to obesity ; (3) Role of neuropeptides related to stress ; (4) Methods to evaluate stress and their clinical application. I sincerely thank Kagawa Prefectural University of Health Sciences for giving me the opportunity to contribute to this journal.

受付日 2014年10月9日

受理日 2015年1月13日