

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07358

研究課題名（和文）肥満者や2型糖尿病患者に見られる意志力低下とそのメカニズムの解明

研究課題名（英文）A possible relevance of ghrelin to deteriorated self-control property in patients with obesity or type 2 diabetes

研究代表者

田尻 祐司 (Tajiri, Yuji)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：80469361

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：肥満症患者や2型糖尿病患者においては、食行動のずれや運動意欲の低下など歪んだ生活習慣がしばしばみられる。生活習慣を是正し継続する意志力や動機付けに関わる因子として、グレリンを候補と考え研究を行った。グレリン欠損（GKO）マウスにおいて、制限給餌で認められるFood anticipatory activityは明らかに低下しており、高脂肪食などのpalatable foodに対する嗜好性も低下しており、環境変化に対する行動適応や意志力の低下を示唆する結果であった。今後はグレリン受容体アゴニストによる介入や脳内報酬系との関連を調査し、行動意志力におけるグレリンの役割を明確にする予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

グレリンやドーパミンなど身体活動に関与する因子の機能解析を通じて様々な生活環境変化における行動意欲を包括的に理解し、それらの相互関係を解明することは、生活習慣病における有効な予防法としての食事・運動療法に対して、新たな側面からのアプローチを切り開く可能性を秘めている。さらにグレリンは生理活性ペプチドホルモンであり、その性状から将来の肥満症治療のための創薬の可能性をも秘めている。

研究成果の概要（英文）：Patients with obesity or type 2 diabetes are often associated with physical inactivity and disrupted eating rhythms, which make the treatment of obesity more complicated and weight reduction less attainable. From the aspect of motivational activity and self-control property, we proposed ghrelin, appetite-regulating hormone, as a candidate factor to maintain life style modification. In ghrelin-knockout (GKO) mice, food anticipatory activity under restricted feeding was markedly reduced, and the preference to palatable food such as high-fat diet was lower compared to wild type mice. These results suggested that ghrelin is related to a lowering of self-control which is often observed in obesity. Some additional experiments such as an intervention by ghrelin receptor agonist and measurement of brain dopamine levels warrant to clarify possible roles of ghrelin in motivational and self-control activity.

研究分野：糖尿病

キーワード：グレリン 意志力 報酬系 肥満 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

肥満症患者や2型糖尿病患者において、食行動のずれ(夜間摂食、むちゃ食い障害など)や運動意欲の低下など歪んだ生活習慣がしばしばみられ、その治療を困難なものとしている。生活習慣の是正こそが治療の根幹を担うことは衆目の認めるところであるが、これを維持し継続する意志力や動機付けに関わる因子に関する研究はこれまでほぼ皆無であった。

連携研究者の児島らが発見した摂食促進ホルモンの代表的因子であるグレリン¹⁾に関して、その欠損(GKO)マウスは意志力の低下と密接に関連する表現型を示す。例えばGKOマウスにおいては、暗期開始後の連続的な自発運動量が野生型(WT)マウスに比べて少なく、暗期終了前の運動量増加も認められない²⁾(図1)。また条件付きの飲水行動において課題克服への意欲が低下している(図2)。本研究では、このようなGKOマウスの表現型を詳細に検討し、生理活性ペプチドであるグレリンが意志力とどのような関連を有するかという問題を解明していく。意志力を生み出す体内の器官は、これまで脳であると考えられてきた。しかし、本研究で対象とするグレリンは脳にはほとんど存在せず、胃を中心とした消化管、すなわち末梢組織が主たる産生組織である。従って末梢組織から中枢に意志力のモチベーションを伝えるシグナル分子/経路の存在が想定され、意志力のコントロールには中枢だけでなく末梢組織も重要な役割を果たしている可能性がある。さらに、モチベーションを維持するためには課題を遂行した事に対する「報酬」も必要である。グレリンは中脳辺縁系のドーパミン報酬系の制御に関与している事が報告されており³⁾、意志力と報酬系の関連におけるグレリンの新規役割が考えられる。

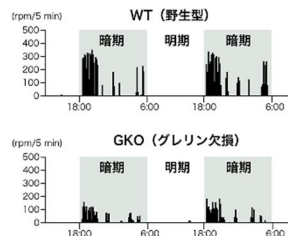


図1：自発運動量(回転カゴによる)の日内変動。グレリン欠損マウスでは暗期開始後の連続的な自発運動量が少なく、暗期終了前の運動量増加も認められない。

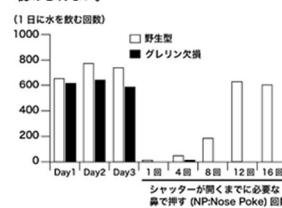


図2：飲水行動の課題の遂行。3日間装置に馴らした後、水を飲むためにNPの回数を段階的にステップアップする。野生型マウスは課題をこなしていくのに対して、グレリン欠損マウスでは課題克服の意欲が乏しい。

2. 研究の目的

肥満症における食事療法や運動療法は治療の根幹を担うものであることは衆目の認めるところであるが、「習慣を変える」「やっていないことを始める」「望ましくないことをやめる」ためには若干の「苦痛」を伴う。従ってそれを実行するにあたり「意志力」(自制心=自分をコントロールする)が求められる。グレリン欠損マウスは新しい環境への適応力が低く、意志力低下の行動表現型を示すため、意志力低下モデル動物として当該領域の研究に大きく貢献できると考える。さらに、脳内でグレリンは中脳辺縁系のドーパミン報酬系の制御に関与しているため、意志力と報酬系の関連におけるグレリンの新規役割を見出す可能性がある。

グレリンやドーパミンなど身体活動に関与する因子の機能解析を通じて様々な生活環境変化における行動意欲を包括的に理解し、それらの相互関係を解明することは、生活習慣病における有効な予防法としての食事・運動療法に対して、新たな側面からのアプローチを切り開く可能性を秘めている。

3. 研究の方法

(1) グレリン欠損マウスを使った食行動に関する実験

グレリン欠損(GKO)マウスが、どのような環境変化や課題行動において意志力の低下(行動変化)を示すか調査する。グレリンは摂食亢進ホルモンであるので、まずは摂食スケジュールや食の嗜好性に関する行動意志力など食行動に関係した変化を中心に解析する。

マウス自発運動・摂餌行動解析装置&摂餌嗜好性行動解析装置を用いて、赤外線センサーにより測定チャンバー内の自発活動量、回転カゴの自発運動量、摂餌量を測定・解析する(図3)。摂食スケジュールに関する行動意志力:野生型(WT)マウスでは、摂餌時間を制限すると(時制限給餌)、その時間の開始前に活発に行動ようになる(予知行動・探索行動)。そこでWTおよびGKOマウスに制限給餌を施行(例えば暗期の中央に1時間だけ)し、両群マウスの行動の変化を観察し比較検討する。食の嗜好性に関する行動意志力:餌の種類を変化させた際の、GKOマウスの行動意志力を調べる。両群マウスを測定チャンバーで1週間程度の標準食に馴化後、2ヶ所に設けた摂餌器の一つを標準食から高脂肪食などのpalatable foodに変更した後、食嗜好性の変化を調査しWT、GKOマウスの両群間で比較検討する。

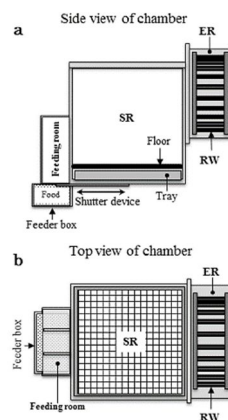


図3. マウス行動解析用測定チャンバー

(2) グレリン受容体アゴニストによる介入試験

上記のとおりにおける行動適応に関して、GKO マウスにグレリン受容体アゴニスト (GHRP-6) 介入を試み、介入後の経日的な行動変容を解析する。この介入試験における行動制御の変化を観察し WT マウスの結果と比較する事により、本制御機構におけるグレリンの役割をさらに明確に証明する事ができる。

(3) グレリンと中脳ドーパミン報酬系との関連

行動適応を調節する神経系の機序は不明な点が多く、脳内の様々な部位が複雑に関わると考えられる。そこで本研究では、側坐核と同様に大脳辺縁系の腹側被蓋野からドーパミン神経投射を受け、環境変化や行動課題に対する行動応答に重要な役割を担う前頭前野においてドーパミン神経活動を調べる。具体的には、前頭前野にマイクロダイアリシス用のカニューレを設置し、GKO マウスが環境変化や行動課題を行っているときのドーパミン神経放出量の変化を、マイクロダイアリシスにより経時的に測定する。これによって環境変化や行動課題を行うときの、グレリン欠損の影響を調べることができる。

4. 研究成果

(1) 行動意志力におけるグレリンの関与

摂食スケジュールに関する行動意志力：

WT マウスでは、摂餌時間を制限すると(時間制限給餌) その時間の開始前に活発に行動するようになる (Food anticipatory activity: FAA)。そこで WT および GKO マウスに制限給餌を施行(暗期の開始時と終了時に 2 時間ずつ)したところ、暗期の終了時において両群ともに FAA の増加を認めしたが、GKO の FAA は WT に比べて約半分であり有意の低値を認めた。このことより、制限給餌時に認められる FAA におけるグレリンの関与が示された。

食の嗜好性に関する行動意志力：

両群マウスを測定チャンバーで 1 週間程度の標準食 (CD) に馴化後、2ヶ所に設けた摂餌器の一つを標準食から高脂肪食 (60kcal% fat: HFD) に変更した後、食嗜好性の変化を調査した。

WT では一定の傾向が認められなかった。しかしながら、GKO では開始当初認められていた HFD への強い嗜好性 (ほぼ 100%) が時間の経過とともに低下して行き、4 週間後にはほとんど認められなくなった (CD を 50%以上摂食)。このことより、高脂肪食などの palatable food に対する嗜好性に、グレリンが関与していることが示された。

(2) グレリン受容体アゴニストによる介入試験

GKO マウスにおいて認められた上記の行動意志力の変化に対して、グレリン受容体アゴニスト (GHRP-6) を用いて介入実験を行う予定であったが、共同研究者で動物実験を主に担当していた御船 弘治 准教授の定年退職その他の諸事情にともない、その後の実験が完全に滞ってしまい、研究を遂行することができなかった。我々の既報²⁾においては、GKO マウスに対して GHRP-6 の腹腔内投与 (ZT 11:30、14 日間) を行ったところ、GKO マウスにおいて低下していた自発運動量 (回転カゴ数) の著明なる増加を認めており (図 4) これらの行動意志力の変化に対しても影響を与えた可能性はあったと考える。

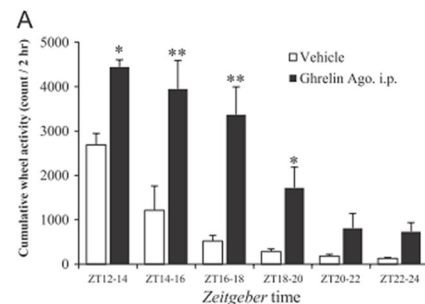


図 4. GKO マウスの自発運動量に対する GHRP-6 腹腔内投与の効果

(3) グレリンと中脳ドーパミン報酬系との関連

この研究に関しても、上記の理由により期間内に遂行することができなかった。我々の既報²⁾においては、側坐核のドーパミン放出量は WT に比べて GKO マウスでは低下していたが、GKO に GHRP-6 を投与することにより WT と同程度までドーパミン放出量を回復させることができた (図 5)。従って、GKO マウスに認められた行動意志力の変化と報酬系の関連およびグレリン受容体アゴニストによる効果は期待できたと考える。

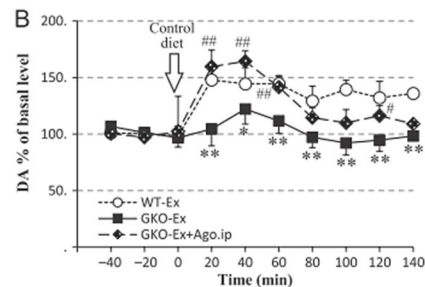


図 5. 側坐核における食事負荷後のドーパミン放出量

以上の研究によって、課題克服への行動適応、新しい環境への適応力などの表現型におけるグレリンの関与が示された。今後は、今回完遂できなかったグレリン受容体アゴニストによる介入および行動適応時におけるドーパミンの測定を行うことにより、意志力決定におけるグレリンの重要性を脳内報酬回路との関連において研究を続けて行く予定である。

文献

1. Kojima M, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999
2. Mifune H, et al. Voluntary exercise is motivated by ghrelin, possibly related to the central reward circuit. *Journal of Endocrinology* 244: 123-132, 2020
3. Kawahara Y, et al. Peripherally administered ghrelin induces bimodal effects on the mesolimbic dopamine system depending on food-consumptive states. *Neuroscience* 161: 855–864, 2009

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	河原 幸江 (Kawahara Yukie) (10279135)	久留米大学・医学部・准教授 (37104)	
研究分担者	岩田 慎平 (Iwata Shimpei) (10749526)	久留米大学・医学部・助教 (37104)	
研究分担者	野村 政壽 (Nomura Masatoshi) (30315080)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	御船 弘治 (Mifune Hiroharu) (70174117)	久留米大学・医学部・客員准教授 (37104)	
研究分担者	大木 剛 (Ohki Tsuyoshi) (70725118)	久留米大学・医学部・助教 (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------