

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月30日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21590768

研究課題名（和文）：適正体重維持とストレス応答—脳腸相関、脳脂相関、脂腸相関、三軸からのアプローチ

研究課題名（英文）：Maintaining an ideal body weight and stress response

研究代表者：浅川 明弘 (ASAKAWA AKIHIRO)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：10452947

研究成果の概要（和文）：Urocortin 3 (Ucn3) の中枢投与はマウスの胃排出を遅延させ、胃十二指腸の空腹期運動を変化させた。心理的ストレスにより、ラットの空腹期胃前庭部運動が変化し、視床下部のUcn3の発現が上昇した。Ucn3の抗血清の脳室内投与は、心理的ストレス下の空腹期消化管運動の変化を抑制した。ストレス関連疾患の治療に対してUcn3、corticotrophin releasing factor type 2 受容体が有望なターゲットになるものと予想される。

研究成果の概要（英文）：Centrally administered urocortin 3 (Ucn3) decreased gastric emptying rate and disrupted motor activity in the antrum and duodenum of conscious food-deprived mice. Chronic psychological stress disrupted the fasted motility in the antrum of conscious food-deprived rats. mRNA expression of Ucn3 in the hypothalamus was increased by chronic psychological stress. Intracerebroventricular administration of Ucn3 antiserum prevented alteration in antral motility induced by chronic psychological stress. Ucn3 and corticotrophin releasing factor-receptor 2 may be promising targets for the treatment of stress-related diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 2010年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2011年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 年度 | | | |
| 総計 | 1,900,000 | 570,000 | 2,470,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：心療内科学・心身相関

1. 研究開始当初の背景

肥満や痩せなど体重異常を呈する疾患の罹患率は、年々、先進国を中心に増加し続けてい

る。また、文明の高度化、社会の複雑化に伴いストレス関連疾患も急激に増加し、体重異常とともに重要な社会問題となっている。さらに、体重異常とストレスとは密接な関係に

あり、肥満症や神経性食欲不振症などにおいては高率に、不安や不眠などの神経症状を合併していることが知られている。一方、消化器と中枢との相関は良く知られており、心理的なストレスにより、様々な消化管機能異常が引き起こされる。現在、消化管機能異常症の罹患者は、文明の高度化、社会の複雑化、食生活の変化などにより経年的に増加し続けている。これまでに我々は、脳腸ホルモンや消化管運動が、エネルギー代謝や不安行動に影響を及ぼすことを、情動行動の統合中枢である、視床下部における神経ペプチドを中心に検討している。特に上部消化管において発現、分泌される、グレリンは、エネルギー代謝、腸管運動を調節する末梢からのシグナルとして重要な役割を担っているのみならず、不安行動の発現などのストレス応答に関与することを報告してきた。また、肥満モデルマウスにおける消化管運動異常や、末梢のアディポカインが、不安行動に影響を及ぼすことを、レプチンを中心に検討している。一方、これらのグレリン、レプチン、さらにレプチンとともに主要なアディポカインである、アディポネクチンの血中レベルが体重の増減に応じて変化することが報告されてきている。

2. 研究の目的

本研究では、心理的ストレスに対する応答と、体重の増減との関係を、心理的ストレス負荷モデルマウス、ラットを用い、消化管運動、脳腸ホルモン、及びアディポカインに着目して、そのメカニズムの解析を行う。これまで知られている脳腸相関のみならず、脳脂相関、脂腸相関を加えた三軸から解明することにより、罹患者が増加し続けている、摂食障害や機能性胃腸症など、ストレスと関連する疾患に対しての臨床応用、臨床予防の可能性について検討する。

3. 研究の方法

マウス、ラットの胃排出能、マノメトリック法による空腹期、食後期における消化管運動を測定する。また、ストレスに関与する神経ペプチド、及び、アディポサイトカインの投与を行い、胃排出能、消化管運動の変化を測定する。さらに、コミュニケーションボックスを用いて心理的ストレスを与え、消化管運動および視床下部の神経ペプチドの遺伝子発現を解析し、心理的ストレスによって駆動され、消化管運動に影響する神経ペプチドを同定する。その上で、同定された神経ペプチド

の抗体投与を行い、ストレス下の腸管運動、ストレス応答指標の変化を測定する。

4. 研究成果

新規神経ペプチドである neuromedin S、urocortin 3 (Ucn3) はマウスの胃排出を遅延させ、胃前庭部、十二指腸の空腹期の消化管運動を食後期の運動に変化させた (Horm Metab Res 2010, Endocrine 2010)。高脂肪食負荷による肥満マウスにおいて、血中のアディポネクチン、ネスファチン濃度は正常マウスに比較して低下した (Exp Therap Med 2011)。ネスファチンの中枢投与は胃排出能を低下させ、食後期において、胃前庭部の%MIを低下させ、十二指腸におけるphase III様の強収縮の発現を遷延させた (Neuroreport 2010) が、ビスファチンは変化を示さなかった。ラットを用いて、心理的ストレス下の視床下部の神経ペプチドの発現を検討し、arginine vasopressin、oxytocin、Ucn3の上昇が認められた。またUcn3の抗血清の投与により、心理的ストレス下の胃前庭部の消化管運動の変化がブロックされた (Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, in press)。従って、心理的ストレスにより、視床下部のUcn3が上昇し、消化管運動を抑制する可能性が示された。今後、心理的ストレスによる消化管運動異常に対してUcn3、あるいはUcn3の受容体であるcorticotrophin releasing factor type2受容体の作用をブロックすることが臨床応用のターゲットになるものと予想される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

① Ataka K, Nagaishi K, Asakawa A, Inui A, Fujimiya M. Alteration of antral and proximal colonic motility induced by chronic psychological stress involves central urocortin 3 and vasopressin in rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 査読有 in press.

② Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Ghrelin and anorexia nervosa: a psychosomatic perspective. Nutrition. 査読有 27, 2011, 988-93.

③ Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility. *Peptides*. 査読有 32, 2011, 2348-51.

④ Ushikai M, Asakawa A, Sakoguchi T, Tanaka C, Inui A. Centrally administered urocortin 3 inhibits food intake and gastric emptying in mice. *Endocrine*. 査読有 39, 2011, 113-7.

⑤ Chaolu H, Asakawa A, Ushikai M, Li YX, Cheng KC, Li JB, Zoshiki T, Terashi M, Tanaka C, Atsuchi K, Sakoguchi T, Tsai M, Amitani H, Horiuchi M, Takeuchi T, Inui A. Effect of exercise and high-fat diet on plasma adiponectin and nesfatin levels in mice. *Exp Therap Med*. 査読有 2, 2011, 369-73.

⑥ Cheng KC, Li YX, Asakawa A, Inui A. The role of ghrelin in energy homeostasis and its potential clinical relevance. *Int J Mol Med*. 査読有 26, 2010, 771-8.

⑦ Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, Sato Y, Kato I, Fujimiya M, Inui A. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport*. 査読有 21, 2010, 1008-11.

⑧ Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tanaka R, Kato I, Fujimiya M, Inui A. Centrally administered neuromedin S inhibits feeding behavior and gastroduodenal motility in mice. *Horm Metab Res*. 査読有 42, 2010, 535-8.

⑨ Brevet M, Kojima H, Asakawa A, Atsuchi K, Ushikai M, Ataka K, Inui A, Kimura H, Sevestre H, Fujimiya M. Chronic foot-shock stress potentiates the influx of bone marrow-derived microglia into hippocampus. *J Neurosci Res*. 査読有 88, 2010, 1890-7.

⑩ Fujitsuka N, Asakawa A, Hayashi M, Sameshima M, Amitani H, Kojima S, Fujimiya M, Inui A. Selective serotonin reuptake inhibitors modify physiological

gastrointestinal motor activities via 5-HT_{2c} receptor and acyl ghrelin. *Biol Psychiatry*. 査読有 65, 2009, 748-59.

⑪ Tanaka C, Asakawa A, Ushikai M, Sakoguchi T, Amitani H, Terashi M, Cheng K, Chaolu H, Nakamura N, Inui A. Comparison of the anorexigenic activity of CRF family peptides. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有 390, 2009, 887-91.

[学会発表] (計14件)

① 浅川明弘, 乾明夫 摂食障害研究の新たな展開—末梢における摂食調節ペプチドからのアプローチ— 第52回日本心身医学会総会 2011年6月9日 神奈川県

② Asakawa A, Ataka K, Fujimiya M, Inui A. Ghrelin family of peptides and gut motility. The 1st Asian pacific topic conference. 2010.11.26-27, Tokyo, Japan.

③ 浅川明弘, 乾明夫 新規Brain-Gutホルモンの摂食調節基盤PP 第31回日本肥満学会 2010年10月1日 群馬県

④ Asakawa A, Niijima A, Fujitsuka N, Hattori T, Sameshima M, Amitani H, Inui A. Gastric ghrelin signaling and autonomic nervous system activity in rats. *Digestive Disease Week*. 2010.5.1-5. New Orleans, USA.

⑤ Fujimiya M, Tanaka R, Ataka K, Atsuchi K, Asakawa A, Inui A. New method of manometric measurement of gastroduodenal motility in conscious mice. *Digestive Disease Week*. 2010.5.1-5. New Orleans, USA.

⑥ Asakawa A, Amitani H, Sameshima M, Hayashi M, Fujitsuka N, Inui A. Acyl ghrelin improves selective serotonin reuptake inhibitor-induced gastrointestinal motility. 1st international congress of translational research in human nutrition. 2010.3.19-20. Clermont-Ferrand, France.

⑦ Asakawa A, Amitani H, Sameshima M, Hayashi M, Fujitsuka N, Inui A. The role of the 5-Ht_{2c} receptor in tumor-induced

anorexia and gastrointestinal motility. 1st international congress of translational research in human nutrition. 2010. 3. 19-20. Clermont-Ferrand, France.

⑧ Asakawa A, Fujitsuka N, Hayashi M, Sameshima M, Amitani H, Fujimiya M, Inui A. A central serotonin 2C receptor pathway regulates gastrointestinal motor activity via ghrelin neuropeptide Y signaling, but does not require downstream activation of melanocortin 3/4 receptors in rats. 5th Cachexia conference. 2009. 12. 5-8. Barcelona, Spain.

⑨ Ushikai M, Asakawa A, Amitani H, Sameshima M, Hayashi M, Fujitsuka N, Inui A. Acyl ghrelin improves selective serotonin reuptake inhibitor-induced gastrointestinal motility in rats. 5th Cachexia conference. 2009. 12. 5-8. Barcelona, Spain.

⑩ Amitani H, Asakawa A, Sameshima M, Hayashi M, Fujitsuka N, Inui A. The role of the 5-Ht2c receptor in tumor-induced anorexia and gastrointestinal motility in rats. 5th Cachexia conference. 2009. 12. 5-8. Barcelona, Spain.

⑪ Asakawa A, Fujitsuka N, Hayashi M, Sameshima M, Amitani H, Fujimiya M, Inui A. A central serotonin 2C receptor pathway regulates gastrointestinal motor activity via ghrelinneuropeptide Y signaling, but does not require downstream activation of melanocortin 3/4 receptors in rats. 2009 International symposium on ghrelin. 2009. 11. 18-20. Tokyo, Japan.

⑫ Asakawa A, Fujitsuka N, Hayashi M, Sameshima M, Amitani H, Kojima S, Fujimiya M, Inui A. A central serotonin 2C receptor pathway regulates gastrointestinal motor activity via ghrelin-neuropeptide Y signaling, but does not require downstream activation of melanocortin 3/4 receptors in rats. Digestive Disease Week. 2009. 5. 31. Chicago, USA.

⑬ 浅川明弘 脳-胃相関とグレリン 第82回 日本内分泌学会学術総会 2009年4月23日 群馬県

⑭ 浅川明弘、藤宮峯子、乾明夫 グレリンファミリーペプチドと消化管運動 第4回日本消化管学会 2009年2月12日 東京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅川 明弘 (ASAKAWA AKIHIRO)
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授
研究者番号: 10452947

(2) 研究分担者

藤宮 峯子 (FUJIMIY MINEKO)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10199359

堀内 正久 (HORIUCHI MASAHISA)
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授
研究者番号: 50264403

牛飼 美晴 (USHIKAI MIHARU)
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・特任助教
研究者番号: 70232816

乾 明夫 (INUI AKIO)
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 80168418