

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 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22590233

研究課題名（和文） グレリンによる食嗜好の調節とその脳内機構の解明

研究課題名（英文） Central neural regulation of food preference by ghrelin

研究代表者

河原 幸江（KAWAHARA YUKIE）

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：10279135

研究成果の概要（和文）：摂食亢進性ホルモンであるグレリンの、報酬に関連深い中脳辺縁系ドーパミン神経に対する作用機序に、食物の報酬効果とオピオイド受容体経路の相互作用が関与しているかどうかを調べた。その結果、グレリンは食物の報酬効果によって異なるオピオイド受容体経路を活性化することで中脳辺縁系ドーパミン神経を調節することがわかった。グレリン投与による摂食行動の中脳辺縁系ドーパミン神経に対する作用には、生理的な空腹による摂食行動にはみられない κ 受容体経路の活性化の関与が特徴的であった。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the involvement of interaction between food reward and opioid receptor pathways in the effect of ghrelin on the reward-related mesolimbic dopamine neurons. The results showed that ghrelin modulates the mesolimbic dopamine neurons by different opioid neural pathways depending on food reward. The activation of kappa opioid receptor pathway, which does not mediate the effect of food restriction-induced food consumption on the mesolimbic dopamine neurons was distinctive in the effect of ghrelin on the mesolimbic dopamine neurons.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：グレリン、ドーパミン、オピオイド、腹側被蓋野、側坐核、マイクロダイアリス、摂食、報酬。

1. 研究開始当初の背景

摂食行動は、主にエネルギー代謝調節機能と報酬調節機能により制御される。グレリンは中枢エネルギー代謝調節に対する作用によって摂食行動を亢進することが知られてい

るが、報酬調節作用を有する中脳辺縁系ドーパミン神経に対する作用は不明であった。そこで、本研究ではグレリンの脳内報酬関連ドーパミン神経に対する作用メカニズムを調べた。

2. 研究の目的

報酬関連ドーパミン神経を含む高次脳機能調節異常が指摘されている摂食障害に対し、グレリンの報酬関連ドーパミン神経作用を明らかにすることで、未だ有効な薬物治療がない摂食障害の薬物治療薬開発の可能性を見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

グレリン投与によって誘発される摂食行動において、報酬効果の異なる食物摂取ではグレリンの中脳辺縁系ドーパミン神経に対する作用が変化するかどうかを、マイクロダイアリシによる側坐核ドーパミン遊離量の持続的な測定により調べた (図1)。さらに、ドーパミン神経細胞体である腹側被蓋野のオピオイド受容体サブタイプやグレリン受容体を薬理的に遮断し、グレリンによるドーパミン遊離量の変化に及ぼす影響を調べた (図1)。

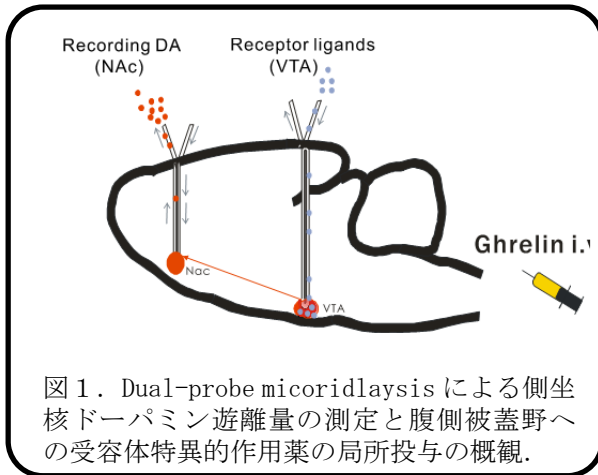


図1. Dual-probe microridylisisによる側坐核ドーパミン遊離量の測定と腹側被蓋野への受容体特異的作用薬の局所投与の概観。

4. 研究成果

生理的な空腹による摂食行動では、食物の報酬効果に関わらず腹側被蓋野の μ オピオイド受容体が活性化し、ドーパミン神経を活性化して側坐核のドーパミン遊離量を増加させていた (図2)。

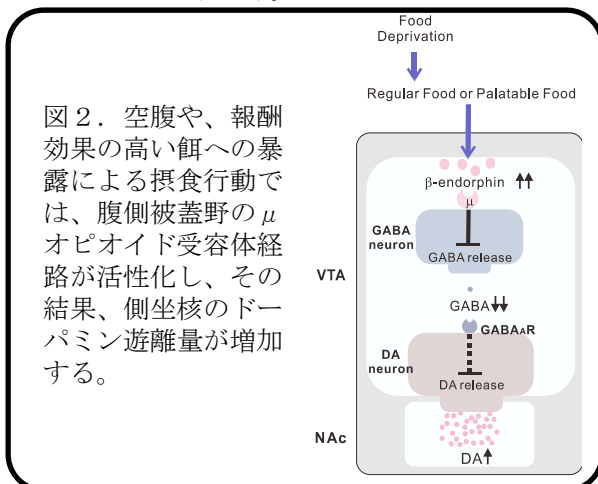


図2. 空腹や、報酬効果の高い餌への暴露による摂食行動では、腹側被蓋野の μ オピオイド受容体経路が活性化し、その結果、側坐核のドーパミン遊離量が増加する。

これに対し、グレリン投与のみで食物がない状態では κ オピオイド受容体の活性化により側坐核のドーパミン遊離量は減少することがわかった (図3 A)。しかし、報酬効果の低い食べ物が摂食された場合、 μ オピオイド受容体の活性化が優位になり、ドーパミン遊離量は持続的に増加した (図3 B)。さらに、グレリン投与と報酬効果の高い食物の摂食行動の組み合わせでは、 μ オピオイド受容体の活性化に加え、 κ オピオイド受容体が強力に活性化することで、ドーパミン神経の活性化を抑制し、その結果、側坐核のドーパミン遊離量の増加が抑制されることで、見かけ上、ドーパミンの変動は消失していた (図3 C)。

したがって、グレリンは、投与後に摂取された食物の報酬効果が高い場合と低い場合では、それぞれ κ オピオイド受容体経路もしくは μ オピオイド受容体経路を優位に活性化することで、ドーパミン神経に対して両極性の作用を示すことがわかった。しかし、グレリンが、報酬効果の異なる食物によって活性化されるオピオイド受容体経路を、どのようにして変えるのか不明であった。

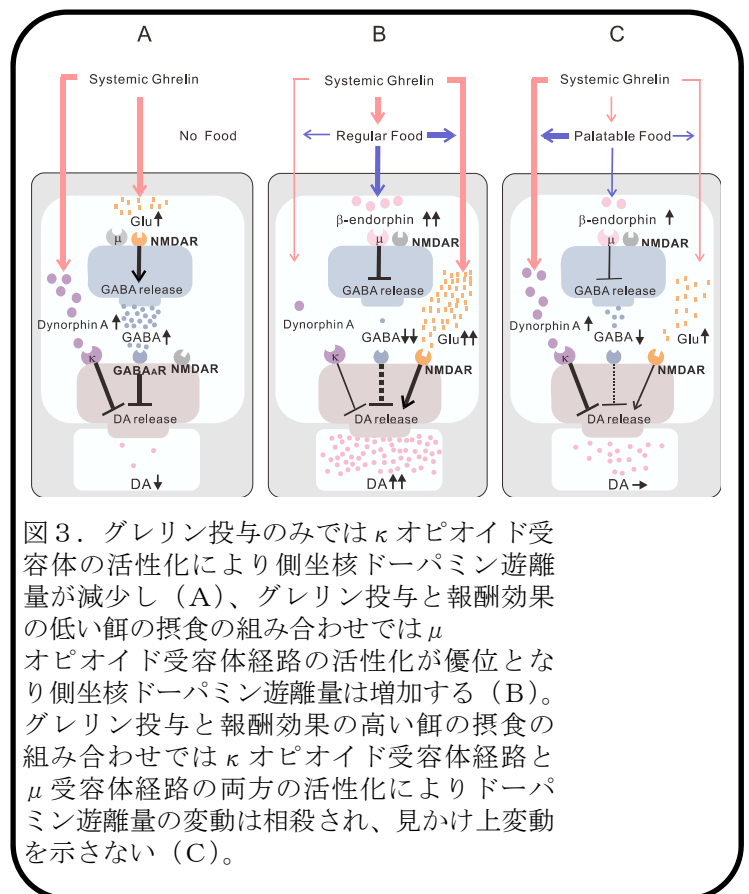


図3. グレリン投与のみでは κ オピオイド受容体の活性化により側坐核ドーパミン遊離量が減少し (A)、グレリン投与と報酬効果の低い餌の摂食の組み合わせでは μ オピオイド受容体経路の活性化が優位となり側坐核ドーパミン遊離量は増加する (B)。グレリン投与と報酬効果の高い餌の摂食の組み合わせでは κ オピオイド受容体経路と μ 受容体経路の両方の活性化によりドーパミン遊離量の変動は相殺され、見かけ上変動を示さない (C)。

最近、 κ オピオイド受容体経路の活性化が薬物依存の形成過程に重要である可能性が示

唆されている。過食症などの摂食障害も食物に対する依存と言われている。κオピオイド受容体経路の活性化は、不快感などの陰性情動を誘発するため、薬物や食物によるμオピオイド受容体経路の活性化が中断されるとκオピオイド受容体経路が優位となり、不快感をもたらすことになる。これが依存性薬物や食物の摂取の中断が困難となるメカニズムではないかと言われ始めている。したがって、グレリン受容体遮断薬やκオピオイド受容体の部分遮断薬が依存の治療薬となる可能性を示唆する結果と考えている。拒食症に対するグレリン投与が、期待されるほど摂食行動を誘発しないのは、拒食症においてオピオイド系のバランスが変わっているため、グレリンの作用が健常人の場合と異なっている可能性も示唆する結果と考えている。今後、依存形成における、グレリン受容体を介するκオピオイド受容体経路の活性化の重要性について調べる予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Yamada M, [Kawahara Y](#), [Kaneko F](#), Kishikawa Y, Sotogaku N, Poppinga WJ, Folgering JH, Dremencov E, [Kawahara H](#), Nishi A. Upregulation of the dorsal raphe nucleus-prefrontal cortex serotonin system by chronic treatment with escitalopram in hyposerotonergic Wistar-Kyoto rats. *Neuropharmacology* 査読有、72, 2013 169-178. doi:pil: S0028-3908(13)00190-1. 10.1016/j.neuropharm.2013.04.044.
- ② [Kawahara Y](#), [Kaneko F](#), Yamada M, Kishikawa Y, [Kawahara H](#), Nishi A. Food reward-sensitive interaction of ghrelin and opioid receptor pathways in mesolimbic dopamine system. *Neuropharmacology*, 査読有、67, 2013, 395-402. DOI:10.1016/j.neuropharm.2012.11.022.
- ③ [Kawahara Y](#), [Kaneko F](#), Yamada M, Furushima Y, [Kawahara H](#), Nishi A.

Peripherally administered ghrelin modulates the mesolimbic dopamine system via distinct opioid pathways associated with reward value of food. *Journal of Pharmacological Sciences*. 査読無、Vol 118, Sppl 1, 2012 (ISSN 1347-8613)

- ④ Yamada M, [Kawahara Y](#), [Kaneko F](#), Furushima Y, Dremencov E, [Kawahara H](#), Nishi A. Dorsal raphe nucleus serotonin neurons in WKY rats demonstrate subresponsivity to an acute application of escitalopram: effect of repeated escitalopram treatment. 査読無、*Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2012 32(2):95-96.

[学会発表] (計 9 件)

- ① [河原幸江](#)、[金子富美](#)、山田麻紀子、岸川由紀、[河原博](#)、西昭徳。
グレリンの脳内オピオイドを介した食物報酬に関する中脳辺縁系ドーパミン神経調節作用
第86回 日本薬理学会年会
平成 25 年 3 月 21 日～3 月 23 日
福岡国際会議場
- ② 山田麻紀子、[河原幸江](#)、[金子富美](#)、岸川由紀、[河原博](#)、西昭徳。
WKY と Wistar ラットにおけるセロトニンシステムの比較検討
第86回 日本薬理学会年会
平成 25 年 3 月 21 日～3 月 23 日
福岡国際会議場
- ③ 岸川由紀、[河原幸江](#)、山田麻紀子、石松秀、西昭徳。
低用量メチルフェニデートは高血圧症

自然発症ラット (SHR) の注意欠乏/多動性障害様行動を改善する
第86回 日本薬理学会年会
平成 25 年 3 月 21 日～3 月 23 日
福岡国際会議場

- ④ 河原幸江、金子富美、山田麻紀子、岸川由紀、河原博、西昭徳。

末梢投与されたグレリンは、食物の報酬価値によって異なるオピオイド経路を活性化して中脳辺縁系ドーパミン神経伝達を調節する。

第 85 回日本薬理学会年会
平成 24 年 3 月 14 日～3 月 16 日

国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都

- ⑤ 山田麻紀子、河原幸江、金子富美、古島由紀、Dremencov Eliyahu、河原博、西昭徳。

WKY と Wistar ラット種の縫線核セロトニン神経系に関する比較研究。

第 85 回日本薬理学会年会
平成 24 年 3 月 14 日～3 月 16 日

国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都

- ⑥ 河原幸江、金子富美、山田麻紀子、岸川由紀、河原博、西昭徳。

Systemic ghrelin associated with food reward regulates mesolimbic dopamine system via modulation of kappa and mu opioid receptor pathways.

第 39 回日本脳科学会 - 神経疾患と分子標的治療 - update

平成 24 年 10 月 6 日～7 日

リーガロイヤルホテル小倉

- ⑦ 山田麻紀子、河原幸江、金子富美、古島

由紀、Dremencov Eliyahu、河原博、西昭徳。

ラット種におけるセロトニンシステムと行動の比較検討。

第 84 回日本薬理学会年会

平成 23 年 3 月 22 日～3 月 24 日

パシフィコ横浜。

- ⑧ 山田麻紀子、河原幸江、金子富美、岸川由紀、河原博、西昭徳。

Altered responses of serotonergic system to acute and chronic escitalopram in WKY rats.

第 23 回マイクロダイアリシス研究会

2012 年 12 月 8 日お茶ノ水女子大学本館

- ⑨ Kawahara Y、Yamada M、Kaneko F、Furushima Y、Dremencov E、Kawahara H、Nishi A. Can Wistar Kyoto Rat Strain be a model for depression? Comparison with Wistar rats. 13th International Conference on In Vivo Methods. Monitoring Molecules in Neuroscience. September 12-16, 2010. Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium
September 12-16, 2010.

[その他]
ホームページ等

<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/pharm/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河原 幸江 (KAWAHARA YUKIE)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：10279135

(2) 研究分担者

河原 博 (KAWAHARA HIROSHI)

鶴見大学・歯学部・教授

研究者番号：10186124

(3)研究分担者

西 芳寛 (NISHI YOSHIHIRO)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：20352122

(3)連携研究者

金子富美 (KANEKO FUMI)

研究者番号：20424234