

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 7 日現在

機関番号：10105

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24780282

研究課題名(和文) 摂食促進ペプチドNPYを介した仔育てに伴う栄養損失に対する自己防衛機構

研究課題名(英文) The nutritional state-dependent regulation of maternal behavior by neuropeptide Y

研究代表者

室井 喜景 (MUROI, Yoshikage)

帯広畜産大学・畜産学部・助教

研究者番号：80552760

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類の母親は乳で子を養育する。幼仔にとって母乳は仔の生存に不可欠であるが、母親は泌乳のため栄養損失を避けられない。過剰な栄養損失により母親自身の生命維持が難しくなることから、母親は自身のエネルギー状態に応じて乳の合成・分泌だけでなく、養育行動を制御しているのではないかと考えた。本研究では空腹時に分泌され摂食促進に働くNeuropeptide Yが養育行動の抑制に働くことを明らかにした。Neuropeptide YはY1受容体を介して背側縫線核のセロトニン神経やGABA神経に作用し、セロトニン神経の活性化とGABAB受容体を介した制御を抑制するため、養育行動を抑制することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Lactation is indispensable for the survival of mammalian pups. However, the excess energy expenditure for lactation over energy intake threatens a mother's survival. In the present study, we examined the neuronal mechanism for the nutritional state-dependent regulation of maternal behavior. We found that an orexigenic molecule neuropeptide Y (NPY) mediates fasting-induced inhibition of maternal behavior. NPY modulates the activities of serotonergic neurons and GABAergic neurons via the Y1 receptors in the dorsal raphe nucleus. Our data suggest that NPY inhibits both 5-HT neuronal activity and its modulation via the GABAB receptor in the dorsal raphe nucleus, resulting in dams abandoning their pups under food-restricted conditions.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学

キーワード：養育行動 自己保存 neuropeptide Y 背側縫線核 セロトニン GABA

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の母親は乳で仔を養育する。母乳は仔にとって唯一の栄養源であり、生命維持に不可欠である。しかし母親は泌乳に伴い栄養損失を避けられないため、エネルギー収支のバランスを欠いて摂取したエネルギーを超えて母乳を与えることによって自身の生命を危険にさらしてしまう。母親が低栄養状態に陥った場合、泌乳量が減少するといった現象が観察されるが、この反応はエネルギー摂取を超えた過剰な泌乳を避け、母親自身の生命を守るために重要な反応である。母親は自身の栄養状態に見合った養育を行うため、乳の合成・分泌の過程だけでなく、行動レベルでも養育を制御する機構を備えているのではないかと考え、本研究を立案した。

申請者は体内のエネルギー状態に応じて合成・分泌される分子に注目した。特に空腹時に分泌され摂食促進にはたらく神経ペプチドである Neuropeptide Y に着目した。Neuropeptide Y は脳内の様々な領域に発現しており、気分調節や記憶・学習など多様な生体機能に関与しているが、特に視床下部の Neuropeptide Y 神経は摂食調節に関わっていることが知られている。そのため申請者は母親の栄養状態に依存した養育行動の発現制御に Neuropeptide Y が関与している可能性を考えた。

また脳内の様々な領域で多様な生体機能の調節に関わっているセロトニンに着目した。これまでに、養育行動の発現にセロトニンが関与していることは報告されていたが、その詳細なメカニズムは未だ明らかにされていない。背側縫線核にはセロトニン神経の細胞体が多く分布し、脳内の様々な領域に軸索を投射している。さらに背側縫線核は視床下部から Neuropeptide Y 神経の投射を受けており、Neuropeptide Y が背側縫線核の神経活動を制御することで養育行動の発現制御に関与している可能性を考えた。

2. 研究の目的

母親の栄養状態に応じた養育行動の発現制御機構を明らかにすることを目的とした。まず低栄養状態で分泌される摂食促進ペプチド Neuropeptide Y が養育行動の発現調節に関与しているのかを検討した。次に、背側縫線核に対する Neuropeptide Y の作用を検討した。さらにその作用部位において Neuropeptide Y がどのような機構で養育行動の発現を調節するのかを検討した。

3. 研究の方法

分娩後 3~4 日の母マウスを通常飼育した群 (通常飼育群) と 9 時間絶食した群 (絶食群) に分けた。養育行動の指標として、巣作り、巣への仔の連れ戻し、仔への覆いかぶさりを評価した。

Neuropeptide Y の関与を調べるために、通常飼育群の脳室内または背側縫線核に Neuropeptide Y を投与し、行動観察を行った。さらに Y1 受容体の関与を調べるために、Y1 受容体阻害薬 BIBP-3226 を絶食群の背側縫線核に投与し、行動観察を行った。

背側縫線核内のセロトニン神経や GABA 神経の関与を調べるために、神経活性化マーカーである c-Fos の発現を調べた。

セロトニン神経や GABA 神経における Y1 受容体の発現を確認するために、免疫組織化学的解析を行った。

通常飼育群や絶食群の背側縫線核にセロトニン受容体や GABA 受容体の作動薬や阻害薬を投与し、養育行動の発現における各受容体の関与を調べた。

4. 研究成果

通常飼育群ではすべての個体が速やかに養育行動を発現したが、絶食群では巣作り、巣への仔の連れ戻し、覆いかぶさりなどの養育行動は観察されなかった。このことから、

絶食により養育行動の発現が抑制されることがわかった。

背側縫線核が養育行動の発現調節に関わっていることを明らかにするため、背側縫線核における c-Fos の発現を調べた。仔を提示した場合、絶食の有無に関わらず c-Fos を発現するセロトニン神経や GABA 神経の数は有意に増加した。仔を提示した場合、GABA 神経における c-Fos の発現は通常飼育群に比べて絶食群で少なかった。この結果から、絶食群では仔の刺激による GABA 神経の活性化が抑制されている可能性が示された。

次に養育行動の発現にセロトニン神経や GABA 神経がどのように関わっているのかを明らかにするため、セロトニン神経に対して抑制的に作用する 5-HT_{1A} 受容体作動薬 8-OH-DPAT を、GABA 受容体の関与を調べるため、GABA_A 受容体阻害薬 bicuculline と GABA_B 受容体阻害薬 CGP55845 をそれぞれ背側縫線核に投与した。いずれの薬物も養育行動の発現を阻害したことから、養育行動の発現にセロトニン神経や GABA 神経の活性化が必要であることがわかった。

次に Neuropeptide Y の関与を調べるため、通常飼育群の脳室内に Neuropeptide Y を投与したところ、養育行動の発現は抑制された。この結果から、Neuropeptide Y が養育行動の発現に対して抑制的に作用することがわかった。

背側縫線核における Neuropeptide Y の分布を調べたところ、Neuropeptide Y 陽性の神経線維が広く分布していることがわかった。さらにプレシナプスマーカーである synaptophysin との分布を比較したところ、Neuropeptide Y 陽性の神経線維上に分布していることがわかった。この結果から、背側縫線核内で Neuropeptide Y 神経がシナプスを形成していることが示唆された。

そこで、通常飼育群の背側縫線核に直接 Neuropeptide Y を投与したところ、養育行動

の発現は抑制された。逆に、Y₁ 受容体阻害薬 BIBP-3226 を絶食群の背側縫線核に投与したところ、養育行動の発現が回復した。

背側縫線核における Y₁ 受容体の分布を調べたところ、セロトニン神経と GABA 神経に発現していることがわかった。Y₁ 受容体は神経細胞の活動に抑制的に作用することから、Neuropeptide Y がセロトニン神経や GABA 神経の活動を抑制している可能性が示唆された。

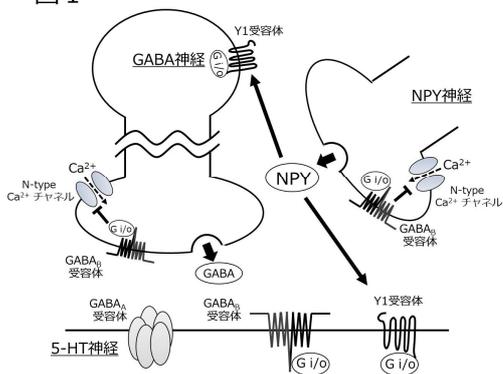
そこで、セロトニン神経に対して興奮性に作用する 5-HT_{2A} 受容体作動薬 DOI、GABA_A 受容体作動薬 muscimol と GABA_B 受容体阻害薬 baclofen を絶食群の背側縫線核に投与したところ、muscimol 投与群に有意な変化は見られなかったが、DOI 投与群は巣作りをするようになった。また baclofen 投与群では、30、100、300 pmol の baclofen が巣作り、巣への連れ戻し、仔への覆いかぶさりのそれぞれを回復させた。

シナプス前膜に分布する GABA_B 受容体は、後膜に分布する GABA_B 受容体よりも baclofen に対して高い感受性を示すことが知られている。30 pmol baclofen を投与した結果から巣作りにシナプス前膜の GABA_B 受容体が関わっている可能性が示唆されたため、シナプス前膜の GABA_B 受容体の下流で働く N タイプカルシウムチャネル阻害薬 ω -conotoxin GVIA を絶食群の背側縫線核に投与したところ、30 pmol baclofen を投与したときと同様に、巣作りのみを回復した。以上の結果から、シナプス前膜と後膜に分布する GABA_B 受容体のそれぞれが養育行動の異なる行動成分の発現調節に関わっていることが示唆された。

以上、本研究を総括すると、絶食時には Neuropeptide Y が Y₁ 受容体を介して背側縫線核のセロトニン神経や GABA 神経に作用し、セロトニン神経の活性化と GABA_B 受容体を介した制御を抑制するため、養育行動の発現が抑制されることが明らかになった (図 1)。

この機構は負の栄養状態に陥った場合、種の保存より自己保存を優先するという動物の本能を司っていると考えられる。本研究により、Neuropeptide Y が空腹時に摂食行動を促進するだけでなく、養育行動の発現調節に関わっていることが明らかになり、Neuropeptide Y が多面的に行動制御に関わっていることが明らかになった。また、養育行動に伴う栄養損失に対する自己防衛機構の一端を明らかにすることができた。

図 1



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

Neuroscience 2014

会場：ワシントン DC、米国

日時：平成 26 年 11 月 15 日～19 日

発表者：室井喜景、石井利明

「Neuropeptide Y signaling in the dorsal raphe nucleus mediates fasting-induced inhibition of maternal behavior」

第 37 回日本神経科学大会

会場：パシフィコ横浜

日時：平成 26 年 9 月 11 日～13 日

発表者：室井喜景、石井利明

「Neuropeptide Y signaling in the dorsal raphe nucleus inhibits the expression of maternal behavior」

第 87 回日本薬理学会年会

会場：仙台国際センター

日時：平成 26 年 3 月 19 日～21 日

発表者：室井喜景、石井利明

「摂食促進ペプチド Neuropeptide Y を介した母マウスの養育行動の制御機構」

第 156 回日本獣医学会学術集会

会場：岐阜大学

日時：平成 25 年 9 月 20 日～22 日

発表者：室井喜景、石井利明

「背側縫線核セロトニン神経による養育行動の発現制御」

第 154 回日本獣医学会学術集会

会場：岩手大学

日時：平成 24 年 9 月 14 日～16 日

発表者：室井喜景、石井利明

「空腹時に分泌される摂食促進ペプチド Neuropeptide Y は母マウスの子育て行動を抑制する」

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

室井喜景 (MUROI, Yoshikage)

帯広畜産大学・畜産学部・助教

研究者番号：80552760