

平成 28 年 10 月 25 日現在

機関番号：37107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350166

研究課題名(和文) 青年期肥満者の食行動異常において摂食関連ホルモンが脳内ドパミン報酬系に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effect of adipokine on feeding behavior of obese adolescents through dopaminergic reward circuits in the brain

研究代表者

小山 進 (Koyama, Susumu)

第一薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60461505

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：肥満の維持・増悪には、空腹 満腹感によらない食の報酬的側面が関与している。その機序として、脳内報酬系起始核である腹側被蓋野(ventral tegmental area: VTA)におけるドパミンとアディポカインの相互作用の可能性が推測される。マウスを用いた電気生理学的実験から、以下の研究結果を得た。(1) VTAドパミン神経において、レプチンは直接的な神経活動抑制に加え、ドパミン受容体機能に対する減弱効果を有する。(2) 高脂肪食負荷肥満マウスにおいて、このレプチンによる直接的抑制からの回復時間は体重依存的に短縮する。

研究成果の概要(英文)：Feeding behavior independent of hunger and satiety causes maintenance or exacerbation of obesity. It has been suggested that leptin, an adipokine, and dopamine, a neurotransmitter, interact in the ventral tegmental area (VTA), which is the origin of the dopaminergic mesolimbic system and critical for food reward. In the electrophysiological research using mice, we found the following results; (1) leptin directly inhibited spontaneous activity of VTA dopamine neurons and attenuated dopamine receptor-mediated effect on these neurons, (2) recovery time from the leptin-induced direct inhibition of VTA dopamine neurons was negatively correlated with body weight in high fat diet-induced obese mice.

研究分野：複合領域

キーワード：食報酬 ドパミン レプチン 腹側被蓋野 電気生理学

### 1. 研究開始当初の背景

**肥満の維持・増悪には空腹 満腹感によらない食の報酬的側面が関与している。その機序として、脳内報酬系起始核である腹側被蓋野 (ventral tegmental area: VTA) におけるドパミンと脂肪細胞から分泌されるアディポカインの相互作用の可能性が有る。**

- ・肥満者では、空腹感 - 満腹感に基づかない代理摂食を認めることがある (臨床と研究 84: 1065-1073, 2007)。
- ・肥満ラットでは、VTA ドパミン神経終末の電気刺激によるドパミン放出に変化が生じる (Neuroscience 159: 1193-1199, 2009)。
- ・白色脂肪細胞から分泌されるアディポカイン (レプチン、アディポネクチン) は、中枢神経に作用して摂食制御に関わる (Cell 129: 251-262, 2007)。
- ・レプチンはレプチン受容体を介して、直接 VTA ドパミン神経の興奮を制御する (Neuron 51: 801-810, 2006)。
- ・レプチンは中脳ドパミン報酬系を介して、食報酬形成に関与する (Nat Neurosci 14: 1562-1568, 2011)。
- ・脳内レプチン抵抗性が亢進すると肥満を誘発し易い (J Neurosci 33: 14767-14777, 2013)。

< 研究動機 >

#### (1) 青年期肥満者の減量指導の経験

食行動の報酬的側面の関与を推測させた。

- ・空腹 - 満腹感にもとづかない代理摂食を約 50% の例で認めた (小山, 他. 九州地区大学保健管理研究協議会報告書 38: 80-82, 2009; 小山, 他. 糖尿病 52: S138, 2009)。

#### (2) 肥満モデルマウスを用いた基礎研究

- ・肥満マウスの VTA ドパミン神経では、D2 自己受容体を介した抑制機能が低下する (小山, 三島海雲記念財団 平成 22 年度受贈者研究報告書 48: 16-20, 2011)。

臨床知見と基礎研究から、以下の仮説を立てた。

「青年期肥満者においては、摂食関連ホルモンが脳内報酬系 VTA 神経を介して、空腹感や満腹感に基づかない食行動異常を生じているのではないか」

### 2. 研究の目的

肥満における脳内報酬系神経機能異常のメカニズムを、VTA 神経における **ドパミンとレプチンの相互作用** という視点から解明する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 肥満マウスの作製

青年期肥満と相同性を保つため、4 週齢から 9 週齢の間、マウス (雄性) を高脂肪食 (脂肪 45%) により飼育した。

#### (2) 脳内報酬系神経機能の解析

マウスから、VTA を含む脳スライス標本を作製した。

VTA ドパミン神経機能を、電位固定式細胞外記録 (保持電位: 0 mV) を用いて電気生理学的に解析した。

薬液還流装置を用いて、VTA ドパミン神経に quipirole (D2 受容体作動薬) と leptin を投与した。

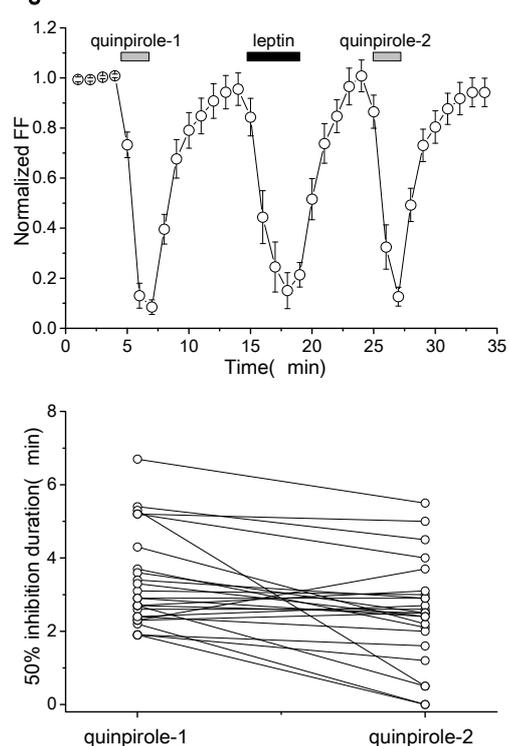
### 4. 研究成果

#### (1) 非肥満マウスにおける知見

電気生理学的かつ薬理的に同定された VTA ドパミン神経 (n = 49) は、leptin に応答する群 (n = 34; 69.4%) と応答しない群 (n = 15; 30.6%) に分類できた。

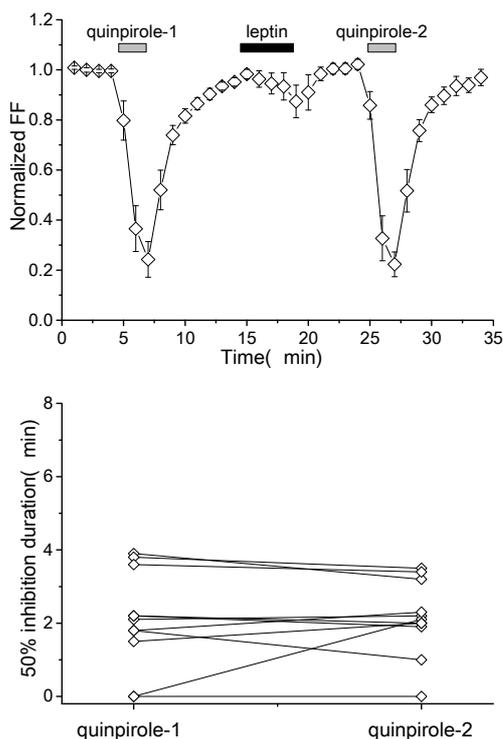
レプチン応答性 VTA ドパミン神経では、leptin による濃度依存的な自発活動の抑制がみられた。この leptin による直接的抑制効果は、100 nM で最大となった。レプチン応答性 VTA ドパミン神経では、leptin (100 nM) 処理により、quipirole 投与で生じる自発活動の抑制効果が減弱した (t = 3.541, df = 26, P < 0.01, paired t-test, n = 27) (Fig. 1)。

Fig. 1



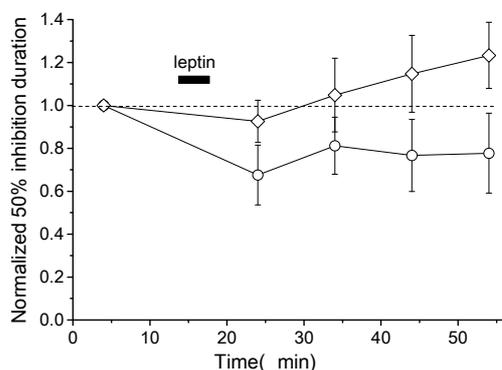
レプチン非応答性 VTA ドパミン神経では、このような leptin の効果は認めなかった ( $t = 0.327$ ,  $df = 14$ ,  $P = 0.749$ , paired  $t$ -test,  $n = 15$ ) (Fig. 2)

Fig. 2



レプチン応答性 VTA ドパミン神経でみられた leptin の間接効果は、30 分以上持続した ( $df = 1$ ,  $F = 8.928$ ,  $P < 0.01$ , two-way ANOVA, レプチン応答性神経:  $n = 9$ , レプチン非応答性:  $n = 6$ ) (Fig. 3)

Fig. 3

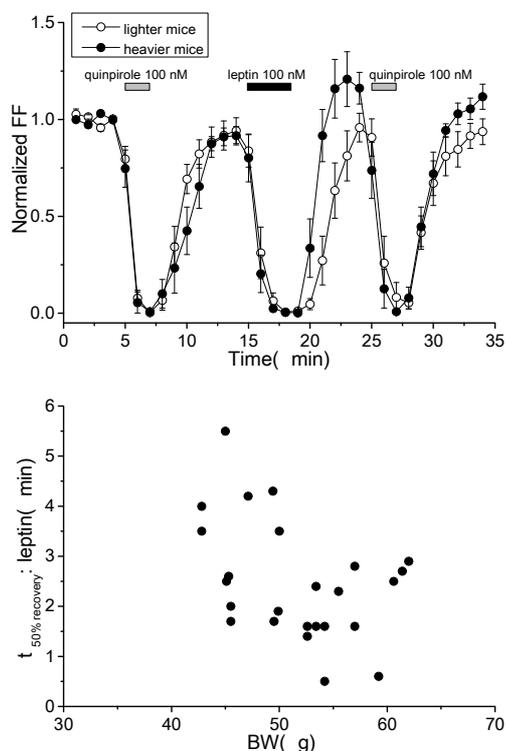


(2) **高脂肪食負荷肥満マウスにおける知見**  
電気生理学的かつ薬理的に同定された

VTA ドパミン神経 ( $n = 53$ ) は、レプチン応答群 ( $n = 25$ ; 47.2%) とレプチン非応答群 ( $n = 28$ ; 52.8%) に分類できた。

レプチン応答性 VTA ドパミン神経の自発活動は、leptin (100 nM) により抑制された。この leptin による抑制からの自発活動回復時間は、体重の軽い群と比較して、体重の重い群で短縮していた。レプチンによる抑制からの自発活動回復時間は、体重と負の相関を示した ( $r = -0.411$ ,  $P < 0.05$ ,  $n = 25$ ) (Fig. 4)

Fig. 4



### 本研究成果の位置づけとインパクト

脳内ドパミン報酬系神経のドパミン - レプチン相互作用機序が明らかとなった。本研究結果からは、**食報酬行動の制御による新規肥満治療法の開発**に有用な基礎医学的知見が得られる可能性がある。

### 今後の展望

以下の2点を、今後解明してゆく必要がある。

- (1) **分子生物学的研究**: ドパミン受容体とレプチン受容体の間の相互作用を生じている VTA ドパミン神経細胞の分子生物学的特性を同定する。
- (2) **行動学的研究**: 薬理的にドパミン受容体を制御することにより、肥満の食行動

異常是正がもたらされるかどうかを検証する。

#### 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4件)

- (1) Koyama S., Kawaharada M., Terai H., Ohkurano M., Mori M., Kanamaru S., Hirose S. Obesity decreases excitability of putative ventral tegmental area GABAergic neurons. *Physiological Reports* 1: e00126, 2013 査読有.
- (2) Koyama S., Mori M., Kanamaru S., Miyazaki A., Sazawa T., Terai H., Hirose S. Obesity attenuates D<sub>2</sub> autoreceptor-mediated inhibition of putative ventral tegmental area dopaminergic neurons. *Physiological Reports* 2: e12004, 2014 査読有.
- (3) Koyama S., Enjoji M, Brodie MS, Appel SB. The effects of zinc and other divalent cations on M-current in ventral tegmental area dopamine neurons. *Journal of Biomedical Science and Engineering* 7: 1075-1087, 2014 査読有.
- (4) Koyama S., Enjoji M, Brodie MS, Appel SB. A persistent Na<sup>+</sup> current and its contribution to burst-like firing in ventral tegmental area dopamine neurons. *Journal of Biomedical Science and Engineering* 8: 429-440, 2015 査読有.

[学会発表](計4件)

- (1) Koyama S., Brodie MS, Appel SB. Action potential trains enhance spontaneous miniature hyperpolarizations in neonatal ventral tegmental area dopamine neurons. 第86回日本薬理学会年会 2013年3月 福岡.
- (2) Koyama S., Mori M., Kanamaru S., Terai H., Sazawa T., Miyazaki A., Hirose S. Obesity increases excitability of ventral tegmental area dopamine neurons by attenuating D<sub>2</sub> autoreceptor-mediated inhibition. 第87回日本薬理学会年会 2014年3月 仙台.
- (3) 小山 進. 脳内ドパミン報酬系神経に対するレプチンの効果. 第57回日本糖尿

病学会年次学集会 2014年5月 大阪.

- (4) 小山 進, 村上貴美, 遠城寺宗近. 高脂肪食負荷時における脳内報酬系ドパミン神経レプチン受容体の体重依存的機能低下. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会, 2015年5月 山口.

[図書](計1件)

小山 進. ストレス性摂食障害研究.  
福岡大学研究部論集D:生命科学編 2巻: 1-71.  
福岡大学研究推進部発行 (2013)

[産業財産権](計0件)

出願状況(計0件)

なし

取得状況(計0件)

なし

[その他]

ホームページ等

<http://www.daiichi-cps.ac.jp/kenkyu/lab09.html/>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

小山 進 (KOYAMA SUSUMU)  
第一薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 60461505

(2) 研究分担者

なし

(5) 連携研究者

なし