

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25650107

研究課題名(和文) 摂食と情動を制御する分子基盤の解明

研究課題名(英文) molecular basis on the regulation of feeding and emotional behaviors

研究代表者

松田 恒平 (Matsuda, Kouhei)

富山大学・大学院理工学研究部(理学)・教授

研究者番号：60222303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、モデル魚種の摂食行動と情動行動に及ぼす神経ペプチドやモノアミン類などの影響について精査した。その結果、オレキシンAとコレシストキニンは摂食調節作用のみならず、不安様行動を増強する作用を有することを見出した。さらにキスペプチンについて検討したところ、生殖制御機能に加えて情動行動に影響を及ぼす可能性が見出された。モノアミン類のドーパミンとセロトニンおよびGABAが摂食行動や情動行動に影響を与えることが判った。遺伝子改変動物の行動観察についても研究を進めた結果、ステロイドホルモン受容体遺伝子改変魚種の行動が変化することを定量的に観察した。

研究成果の概要(英文)：Some hypothalamic neuropeptides, such as orexin, cholecystokinin and kisspeptin, monoamine neurotransmitters, such as dopamine and serotonin, and gamma-aminobutyric acid have been implicated in the regulation of appetite and energy homeostasis. In this study, we found that these substances also influence psychomotor activity in fish model.

研究分野：比較神経内分泌学

キーワード：情動 摂食 行動 モデル魚種

1. 研究開始当初の背景

有益あるいは有害な環境刺激によって脳内に生じた快情動あるいは不快情動は、餌などに対する探索・接近行動や脅威に対する不安・攻撃・逃避行動などの情動行動として現れる。申請者は遺伝子組み換えが容易かつゲノムデータベースが充実している小型魚類の摂食行動と遊泳パターンを定量化できる実験方法や小さな脳内に極微量の試験物質を投与する実験方法を確立して、比較的単純な中枢神経系を備える小型魚類の摂食行動と情動行動の調節に着目した研究に取り組んできた。これらの研究により、摂食行動が快情動により促され、一方、不快情動により抑えられることを見出した (Matsuda, Ann NY Acad Sci 2011)。これは、摂食行動と情動行動が脳内で密接にリンクしながら調節されていることを示唆している。しかしながら、魚類の摂食行動と情動行動が脳のどこで、何によって制御されるのかに関する情報は非常に希薄であった。

2. 研究の目的

動物にとって、個体の生命を維持する上で摂食行動と情動行動は必要不可欠な本能行動である。申請者は魚類の摂食・情動行動を評価できる実験系を開発・確立して実験を進めたところ、摂食行動と情動行動が密接に関係する可能性を見出した。しかし、魚類も含めて脊椎動物における摂食と情動の制御に働く脳のしくみに関する情報は非常に希薄である。そこで、本研究ではモデル魚種の特徴を活かして、魚類の摂食と情動を制御する神経基盤を明らかにするための研究を展開した。国内外にこの取り組みのような研究は無く、本研究は摂食と情動を制御するニューロンや脳内分子の解明に初めて道を切り開くことができると考えられた。

3. 研究の方法

モデル魚種の摂食・情動を司る中枢と摂食・情動の制御に関する神経基盤を解明す

るために、次の実験を実施した。

(1) 脳内への神経ペプチド、モノアミン類および向精神薬物の投与後の摂食行動や情動行動の変化を調べ、さらに脳内のどの部位やニューロンが活性化するのかを形態学的に探った。

(2) 上記の状態で活性化した脳部位やニューロンにおいて、どのような遺伝子が応答しているのか探った。

4. 研究成果

本研究により、オレキシンAとコレシストキニン は摂食調節作用のみならず、不安様行動を増強する作用を有することを見出した。さらにキスペプチンについて検討したところ、生殖制御機能に加えて情動行動に影響を及ぼす可能性が見出された。モノアミン類については、ドーパミンとGABAが摂食行動に影響を与えることが判った。遺伝子改変動物の行動観察についても研究を進めた結果、ステロイドホルモン受容体遺伝子改変魚種(岡山大より入手)の行動が変化することを定量的に観察することができた。

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)

Tomiyama, S., Nakamachi, T., Uchiyama, M., Matsuda, K., and Konno, N. Urotensin II upregulates migration and cytokine gene expression in leukocytes of the African clawed frog, *Xenopus laevis*. Gen. Comp. Endocrinol. 2015, in press

Morimaru, Y., Azuma, M., Oshima, N., Ichijo Y., Satou, K., Matsuda, K., Asaoka, Y., Nishina, H., Nakakura, T., Mogi, C., Sato, K., Okajima, F., and Tomura, H. Extracellular acidification activates ovarian cancer G-protein-coupled receptor 1 and GPR4 homologs of zebrafish. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015, 457, 493-499.

Nakamachi, T., Shibata, H., Sakashita, A., Iinuma, N., Wada, K., Konno, N., and Matsuda, K. Orexin A enhances locomotor activity and induces anxiogenic-like action in the goldfish, *Carassius auratus*. *Horm. Behav.* 2014, 66, 317-323.

Shimizu, S., Nakamachi, T., Konno, N., and Matsuda, K. Orexin A enhances food intake in bullfrog larvae. *Peptides* 2014, 59, 79-82.

Shimizu, S., Kaiya, H., and Matsuda, K. Stimulatory effect of ghrelin on food intake in bullfrog larvae. *Peptides* 2014, 51, 74-79.

Karigo, T., Aikawa, M., Kondo, C., Abe, H., Kanda, S., Oka, Y. Whole brain-pituitary in vitro preparation of the transgenic medaka (*Oryzias latipes*) as a tool for analyzing the differential regulatory mechanisms of LH and FSH release. *Endocrinology* 2014, 155, 536-547.

Hasebe, M., Kanda, S., Shimada, H., Akazome, Y., Abe, H., Oka, Y. Kiss1 neurons drastically change their firing activity in accordance with the reproductive state: insights from a seasonal breeder. *Endocrinology* 2014, 155, 4868-4880.

Azuma, M., Wada, K., Leprince, J., Tonon, M. C., Uchiyama, M., Takahashi, A., Vaudry, H., and Matsuda, K. The octadecaneuropeptide ODN stimulates somatolactin release from cultured goldfish pituitary cells. *J. Neuroendocrinol.* 2013, 25, 312-321.

Matsuda, K. Regulation of food intake and psychomotor activity by corticotropin-releasing hormone in fish. *Front. Neurosci.* 2013, 7, e1-e7.

Shimizu, S., Morimoto, N., Azuma, M., Kikuyama, S., and Matsuda, K. Effect of

neuropeptide Y on food intake in bullfrog larvae. *Peptides* 2013, 46, 102-107.

Kaiya, H., Andoh, T., Ichikawa, T., Amiya, N., Matsuda, K., Kangawa, K., and Miyazato, M. Determination of ghrelin structure in the barfin flounder (*Verasper moseri*) and involvement of ingested fatty acids in ghrelin acylation. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2013, 4, 117

〔学会発表〕(計 36 件)
松田恒平 魚類の摂餌行動・情動行動と脳ペプチド 平成27年度日本水産学会春季大会シンポジウム (招待講演)

飯沼直人、柴田治希、今野紀文、中町智哉、松田恒平 Sulfated cholecystokinin octapeptide (CCK-8s) exerts anxiogenic-like actions in goldfish 第2回テニユアトラック制度国際シンポジウム

今野紀文、今江春香、内山 実、中町智哉、松田恒平 ウロテンシン による軟骨基質形成の可能性 平成26年度日本動物学会中部支部大会

清水駿介、中町智哉、今野紀文、松田恒平 ウシガエル幼生におけるオレキシンAの摂食亢進作用 平成26年度日本動物学会中部支部大会

飯沼直人、柴田治希、中町智哉、今野紀文、松田恒平 Sulfated cholecystokinin octapeptide induces anxiogenic-like actions in goldfish 第39回日本比較内分泌学会大会・第8回国際両生類爬虫類神経行動学大会

Kouhei Matsuda, Sunsuke Shimizu, Noriaki Morimoto, Tomoya Nakamachi, Nofifumi konno, Sakae Kikuyama. Neuropeptide Y, ghrelin and orexin exert orexigenic actions in bullfrog larvae

第39回日本比較内分泌学会大会・第8回国際両生類爬虫類神経行動学大会（招待講演）

Sho Maejima, Hiroyuki Kaiya, Norifumi Konno, Kouhei Matsuda, Minoru Uchiyama Hormonal and osmotic regulation of water absorption behavior of Japanese tree frog, *Hyla japonica* 第39回日本比較内分泌学会大会・第8回国際両生類爬虫類神経行動学大会（招待講演）

浜口 晃吉、東 森生、今野紀文、中町智哉、小林牧人、松田恒平 Role of somatolactin in the background adaptation in goldfish 第39回日本比較内分泌学会大会・第8回国際両生類爬虫類神経行動学大会

浜口 晃吉、東 森生、今野紀文、中町智哉、小林牧人、松田恒平 キンギョ下垂体のソマトラクチン産生細胞は背景色に应答する 日本動物学会第85回大会

飯沼直人、柴田治希、今野紀文、中町智哉、松田恒平 キンギョにおいてコレシストキニン是不安様行動を惹起する 日本動物学会第85回大会

松田恒平、西口 諒、横堀絵理、中町智哉、今野紀文 神経ペプチドによるゼブラフィッシュの摂食行動の調節 日本動物学会第85回大会

今野紀文、小池俊貴、岩田恵理、内山 実、松田恒平 闘魚ベタの攻撃行動と脳内バトシン発現との関連 日本動物学会第85回大会

原口省吾、時田巧磨、田代溪一郎、松田恒平、筒井和義 松果体で合成されたアロプレグナノロンは小脳のPACAP発現を制御する 日本動物学会第85回大会

富山詩織、内山 実、中町智哉、松田恒平、今野紀文 ウロテンシン はアフリカツメガエルにおいて白血球遊走とサイトカイン合成に關与する 日本動物学会第85回大会

浜口晃吉、東 森生、小林牧人、高橋明義、松田恒平 キンギョ下垂体のソマトラクチン(SL)産生細胞の背景色应答と黒色素胞に及ぼす組換えSLの影響 日本下垂体研究会第29回学術集会

Kouhei Matsuda, Haruki Shibata, Tomoya Nakamachi Orexin A enhances food intake and locomotor activity, and exerts anxiogenic-like action ICBF2014（招待講演）

松田恒平、萩原泰成、柴田治希 キンギョの精神運動活性に及ぼす副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンの影響 第11回GPCR研究会（招待講演）

Kanda, S., Oka, Y. Functional divergence and evolution of steroid-sensitive kiss1/2 neuronal systems in vertebrates: amphibian as a model for understanding evolution of paralogous gene functions. 第39回日本比較内分泌学会大会・第8回国際両生類爬虫類神経行動学大会(招待講演)

Kanda, S., Hasebe, M., Nakajo, M., Shikano, Y., Takahashi, A., Karigo, T., Akazome, Y., Oka, Y. The input/output systems of kisspeptin neurons suggested by studies using transgenic medaka. 27th CECE（招待講演）

Kanda, S., Kitahara, S., Oka, Y. Hypothalamic NPY neurons decrease their npya expression after food depletion. S F N

松田恒平、萩原泰成、柴田治希 キンギョの精神運動活性に及ぼす副腎皮質刺激ホルモン放

出ホルモンの影響 第10回GPCR研究会

松田恒平、柴田治希、坂下敦、和田亘平
EFFECT OF OREXIN A ON LOCOMOTOR
AND PSYCHOMOTOR ACTIVITIES IN
GOLDFISH 第17回国際比較内分泌学会議

松田恒平、西口諒、横堀絵理 Neuroendocrine
control of food intake by neuropeptides in the
zebrafish, *Danio rerio* 第17回国際比較内分泌
学会議

浜口晃吉、東森生、高橋明義、内山実、松田
恒平 キンギョ下垂体のソマトラクチン産生
細胞の背景色応答 日本下垂体研究会第28回
学術集会

松田恒平、萩原泰成、柴田治希、坂下敦、和
田亘平 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
(CRH)はキンギョにおいて不安様行動を惹
起する 日本動物学会第84回岡山大会

清水駿介、海谷啓之、東森生、内山実、松田
恒平 ウシガエル幼生におけるグレリンの摂
食亢進作用 日本動物学会第84回岡山大会

柴田治希、坂下 敦、飯沼直人、和田亘平、
松田恒平 オレキシンAはキンギョにおいて
不安様行動を惹起する 日本動物学会第84回
岡山大会

浜口晃吉、東森生、高橋明義、内山実、松田
恒平 キンギョ下垂体のソマトラクチン産生
細胞は背景色に应答する 日本動物学会第84
回岡山大会

杉浦駿、吉澤英樹、Narin Preya Chaitip
Wanichanon、松田恒平、内山実 カニクイガエ
ル幼生の汽水適応における体液浸透圧調節組
織の微細構造 日本動物学会第84回岡山大会

富山詩織、松田恒平、内山実、今野紀文 アフ
リカツメガエルにおいてウロテンシン とそ
のアナログURPは白血球遊走に働く 日本動
物学会第84回岡山大会

西口諒、横堀絵理、東森生、内山実、松田恒
平 神経ペプチドによる摂食調節機構-ゼブラ
フィッシュをモデルとした解析- 日本比較内
分泌学会第38回大会

柴田治希、坂下敦、和田亘平、松田恒平 キン
ギョにおいてオレキシンAの脳室内投与は不
安様行動を誘起する 日本比較内分泌学会第
38回大会

小池俊貴、岩田恵理、松田恒平、内山実、今
野紀文 闘魚(ベタ)の攻撃行動と神経葉ホル
モン発現との相関 日本比較内分泌学会第38
回大会

松田恒平、柴田治希、坂下敦、和田亘平 キン
ギョの精神運動活性測定法の開発と情動行動
に及ぼす摂食調節ペプチドの影響 第10回水
生動物の行動と神経系シンポジウム(招待講
演)

松田恒平、柴田治希、中町智哉 Orexin A
induces anxiety-like behavior in goldfish. 7th
Intercongress Symposium of AOSCE(招待講演)

清水駿介、海谷啓之、松田恒平 Ghrelin
stimulates food intake in bullfrog larvae IABHU
International Symposium

{図書}(計0件)

{産業財産権}
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

富山大学松田研究室ホームページ

<http://toyama-u-bio-kmatsuda.jimdo.com/>

富山大学研究者総覧 松田恒平

http://evaweb.u-toyama.ac.jp/html/363_ja.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 恒平 (MATSUDA, Kouhei)

富山大学大学院理工学研究部 (理学)・教授

研究者番号：60222303

(2) 研究分担者

神田 真司 (KANDA, Shinji)

東京大学理学 (系) 研究科 (研究院)・助教

研究者番号：50634284

(3) 連携研究者

()

研究者番号：