

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460328

研究課題名(和文) グレリンによる報酬関連行動の調節とその脳内神経伝達機構の解明

研究課題名(英文) Regulation of reward-related neural pathways and behavior by ghrelin

研究代表者

河原 幸江 (Kawahara, Yukie)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：10279135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：摂食亢進ホルモンであるグレリンが生まれつき無いグレリン欠損マウスを用いて、生体内グレリンの報酬関連行動とそれに関わる脳内ドーパミン神経に果たす役割を調べた。

グレリン欠損マウスは、餌などの報酬に対するドーパミン神経応答が減弱していた。回転ホイール付きの豊かな環境で飼育されたマウスにみられる運動量の増加、報酬に対するドーパミン神経応答の増強がみられなかった。一方、社会的敗北ストレス経験後にみられるコカインに対する嗜好性とドーパミン応答の増強は、グレリン欠損マウスも同じであった。

したがって、グレリンはストレス状況よりも報酬状況でドーパミン神経応答を増強し、『やる気』に関わる行動を担うことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study investigated the role of endogenous ghrelin in reward related-behavior and -central dopamine neural responses using ghrelin knockout mice.

In ghrelin knockout mice, the dopamine responses to the rewarding stimuli were attenuated. Also, the enhancing effects of the long-term rich environment with wheel on the dopamine responses to rearing stimuli and on locomotor activity were drastically attenuated. However, social defeat stress-induced decrease of social interaction and increase of cocaine preference were similar to that in wild type mice.

We conclude that ghrelin mediates the enhancement of the dopamine responses in rich environment, but not in stressful experiences. Ghrelin, thereby, consequently increases motivation and locomotor activity in rich environment.

研究分野：神経薬理学

キーワード：グレリン ドーパミン グレリン欠損マウス 報酬 ストレス 行動量

1. 研究開始当初の背景

グレリンは、主に胃で産生される成長ホルモン分泌促進物質として発見され、摂食や体重の増加を調節するエネルギー代謝調節作用をもつことが知られている。一方で、グレリンが脳内ドーパミン報酬系に対して直接的に作用し(Kawahara et al., Neuroscience 2009)、食物をはじめ、エタノールやコカインといった依存性薬物の嗜好性(報酬効果)を増強することが知られるようになった。

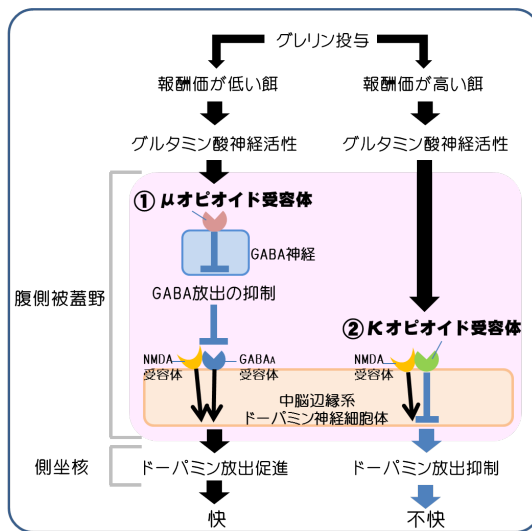


図1. 餌の報酬価によって優位に活性化されるオピオイド伝達経路が変化する (Kawahara et al., Neuropharmacology, 67 2013; Kawahara et al., Neuroscience, 161, 2009).

食物や依存性薬物の摂取は、脳内オピオイド神経系の **μオピオイド受容体(内因性リガンド: エンドルフィン)経路(上図)** が活性化し、その結果、ドーパミン神経からのドーパミン放出量が増加して多幸感や快感を誘発することが広く知られている。これとは対照的に、**オピオイド受容体(内因性リガンド: ダイノルフィン)経路(右図)** を特異的作動薬により活性化すると、ドーパミン放出量を減少し、不快感や嫌悪感を誘発することが知られている。この経路を活性化するような嗜好性の高い食べ物(ショ糖や高脂肪食など)、コカインやエタノールは、自発的な反復摂取を誘発することから、報酬効果が高いとされている。この経路が繰り返し刺激され続けると、食べ物や薬物、生体側の要因によって、耽溺や依存が生じるようになる。

すなわち、この刺激がなくなると、この経路の活性が有意となり、不快感を生じるようになる。

一方、ヒトにおいて、食物や薬物への耽溺や依存は、社会的ストレスやうつ病によって増強することがわかっている。ストレスやうつ病による不快感もこの経路が活性化していることが考えられる。

上記のように、食物や薬物への耽溺や依存は、生体側での優位な活性化があるため不快感を生じており、これに拮抗するために、この経路を刺激する必要が生じ、食物や薬物の摂取を繰り返すようになる。そして食物や薬物の摂取の中断・中止すると、再度この経路の活性が優位になるため不快感が生じ、食物や薬物の摂取の中断・中止が困難になる。すなわち、非依存と依存の神経系の違いには、**ダイノルフィン/ オピオイド受容体経路**の持続的な活性化の有無の関与が推測され始めたが、これを証明するデータや直接的な報告はまだない。

そこで、本研究では、グレリンの **ダイノルフィン/ オピオイド受容体経路**の活性化作用が、薬物依存やストレス環境において、どのような役割を果たしているのかを調べた。ダイノルフィン/ オピオイド受容体経路活性化作用をもつグレリンを欠損するマウスを用いて、ストレス環境におけるうつ病の発症のしやすさや薬物依存の生じやすさを調べることで、グレリン受容体を治療標的とした耽溺・依存の予防薬や治療薬の開発の可能性を検討した。

2. 研究の目的

これまで、グレリンの **ダイノルフィン/ オピオイド受容体経路**を介したドーパミン神経の抑制作用は全く予測されていなかった。そこで本研究では、グレリンによるこの経路を介したドーパミン神経の抑制作用が、食物や薬物の報酬効果を増強し、耽溺・依存に関する行動を強化するのかがどうかを調べた。

この目的のために、グレリン欠損マウスを用いて、体内グレリンのストレス環境やコカインに対するドーパミン神経反応における役割、およびコカインに対する嗜好性の

行動学的変化を調べた。

3. 研究の方法

ストレス負荷群として、グレリン欠損マウスに対しヒトでの社会的ストレスに最も近いと言われる社会的敗北を2週間負荷し、その後、うつ状態やコカインへの反応を行動学的に調べた。また、側坐核ドパミン量や、コカイン投与に対するドパミン反応をマイクロダイアリシスで自由行動状態で調べた。

報酬負荷群として、回転ホイール付ケージで2週間飼育後、側坐核ドパミン量や、コカイン投与に対するドパミン反応を調べた。

4. 研究成果

グレリン欠損マウスのストレス負荷群は、野生型マウスと同様に、社会的敗北ストレスによってうつ様行動を示した。コカインへの嗜好性も、野生型マウスと同じように増強した。側坐核ドパミンのコカインに対する反応も、野生型マウスと同じように増強した。したがって、グレリンは、ストレスによるうつ様行動やコカインへの嗜好性の増強には関与していないことがわかった。

一方で、グレリン欠損マウスの報酬負荷群は回転ホイールを回す回数も少なく、野生型マウスが示すようなあらゆる報酬刺激に対する側坐核ドパミン反応の増強がみられなかった。報酬負荷無しの群でも、報酬に対するドパミン反応性は野生型よりも減弱していた。

グレリンが欠損することで、ホイールを回すというモチベーションは減少しており、報酬刺激に対してドパミン反応が減弱していることがわかった。報酬環境飼育においても、ドパミン反応の増強がみられないことがわかった。

したがって、グレリンはストレス状況よりも報酬状況でドパミン神経応答を増強し、『やる気』に関わる行動を担うことが示唆された。

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 2 件)

(1) Kaneko F, Kawahara Y, Kishikawa Y, Hanada Y, Yamada M, Kakuma T, Kawahara H, Nishi A. Long-term citalopram treatment alters the stress responses of the cortical dopamine and noradrenaline systems: the role of cortical 5-HT1A receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 査読有 19(8). 2016, pyw026. doi: 10.1093/ijnp/pyw026.

(2) Kishikawa Y, Kawahara Y, Yamada M, Kaneko F, Kawahara H, Nishi A. The spontaneously hypertensive rat/Izm (SHR/Izm) shows attention deficit/hyperactivity disorder-like behaviors but without impulsive behavior: Therapeutic implications of low-dose methylphenidate. *Behavioural Brain Research* 査読有 274, 2014, 235–242. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.026.

〔学会発表〕(計 6 件)

(1) Yukie Kawahara^a, Yoshinori Ohnishi^a, Hiroshi Kawahara^b, Akinori Nishi^a Social defeat stress enhances the dopamine responses in the nucleus accumbens to both rewarding and aversive events. 社会的敗北ストレスは報酬刺激と嫌悪刺激の両方に対する側坐核ドパミン神経反応を増強する. 第 89 回 日本薬理学会年会
平成 28 年 3 月 11 日, 横浜パシフィコ

(2) Yuuki Hanada, Yukie Kawahara, Yoshinori Ohnishi, Takahide Shuto,

Mahomi Kuroiwa, Naoki Sotogaku, Akinori Nishi. p11, a possible mood regulator, is essential for the reward-related dopamine responses.

気分制御に関与する蛋白 p11 は報酬関連ドーパミン神経応答に必要である。第 89 回日本薬理学会年会

平成 28 年 3 月 9 日, 横浜パシフィコ

(3) Yoshinori Ohnishi, Yukie Kawahara, Yoko Ohnishi, Rachael Neve, Eric Nestler, Akinori Nishi. Nrf exacerbates cocaine addiction after social defeat stress. NRF 蛋白質はストレス後のコカイン依存性を促進する。第 89 回日本薬理学会年会

平成 28 年 3 月 11 日, 横浜パシフィコ

(4) 坂井勇介, 河原幸江, 田尻祐司, 佐藤貴弘, 児島将康, 御船弘治

発表運動環境下のラットにおける高脂肪食に対する嗜好性の減弱について

第 1 回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会

平成 28 年 6 月 17 日, 岡崎カンファレンスセンター

(5) 坂井勇介, 河原幸江, 田尻祐司, 児島将康, 御船弘治 運動環境下のラットにおける高脂肪食に対する嗜好性について 第 37 回日本肥満学会 2016 年 10 月 7 日

東京ファッションタウン

(6) Yukie Kawahara, Yoshinori Ohnishi, Hiroshi Kawahara, Akinori Nishi. Blockade of cortical D1 receptors inhibits cocaine-induced sensitization but not place preference.

第 69 回日本薬理学会西南部会

2016 年 11 月 26 日(土), 松山大学

〔図書〕(計 1 件)

河原幸江(マイクロダイアリシス研究会 25 周年記念誌事務局: 編集責任 廣中直行) 分子のささやきを聴く マイクロダイアリシス研究のあゆみと展開 - マイクロダイアリシス研究会 25 周年記念誌 応用編: 第 7 章 情動系に関する研究について 2014, P67-74

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔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・准教授
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) 連携研究者

児島将康 (Kojima Masayasu)
久留米大学・分子生命研究所・教授
研究者番号: 20202062

御船弘治 (MIFUNE Hiroharu)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号: 70174117

大西克典 (OHNISHI Yoshinori)

久留米大学・医学部・助教
研究者番号：10626865