

令和元年6月26日現在

機関番号：37107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00933

研究課題名(和文) 脳内報酬系におけるドパミン-レプチン相互作用に着目した新規肥満治療法開発の基礎

研究課題名(英文) Development of novel anti-obesity therapy based on dopamine-leptin interaction in the midbrain for food reward

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) 3,600,000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)における神経伝達物質であるドパミンと脂肪細胞から分泌されるレプチ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の実験から、以下の研究結果を得た。(1)レプチンはVTAドパミン神経を直接的に抑制すると同時に、ドパミン受容体機能を減弱させる。(2)高脂肪食負荷肥満マウスにおいては、レプチンの直接的抑制効果が減少する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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。ニコチンやアルコールなどの薬物依存にもみられる報酬的側面は、肥満治療を困難なものにしている一因である。抗肥満薬には有害事象のため使用中止となったものがある。胃のバイパス形成術も身体への侵襲を伴う。認知行動療法も治療動機の低い症例には効果的ではない。本研究で得られた肥満に伴う脳内報酬系ドパミン神経の興奮性の上昇は、ニコチンやアルコールなどの薬物依存形成時にも認められる現象である。従って、薬物依存治療に有効な方法の中には、脳内食報酬形成を阻害し、肥満に伴う食行動異常を是正する可能性を持つものと推測できる。

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) the direct leptin-induced inhibition of VTA dopamine neurons was decreased in high fat diet-induced obese mice.

研究分野：神経科学

キーワード：ドパミン レプチン 肥満 腹側被蓋野 電気生理学 脳スライス標本

□ %26ăbũ

ç6b)T6E+a?6+a28b486Z86u

KZ; 4026+a/Öy5&

ventral tegmental area: VTAEŠİ

\(y\TtA%8Ÿ+D I

í VTA 88b88x4869x88

Trends Neurosci 30:

375-381, 2007>

Ç6 Ç5+a4

6+a/ 88

#8x 1uG@

& +#2

84:

1065-1073, 2007>

í Ç6 Ç

VTA 88) b7`H. (j8 İ 8

& *Neuroscience* 159: 1193-1199, 2009>

í 88ñ 86 Ç: 4 Ç

D2w/DB6İ

c%8M&

Nat Neurosci 13: 635-641, 2010>

Š+ Çy\TtA

88Z86&

Cell 129: 251-262, 2007>

ŠŠ/ÇZ8

VTA 88+8M&

Neuron 51:

801-810, 2006>

Š+; 88Ç86İ

Nat Neurosci 14: 1562-1568,

2011>

í; 88Ç6188&

J Neurosci 33: 14767-14777, 2013>

>%2#

%2#/%2c

Ç6b-

VTA 88

D2w/ÇS

88

k D8M

\

88

& Koyama et al. *Physiol Rep* 2: e12004, 2014>f

%2#81S

VTA 88

b 708

8M88&

58 G88

, 2015, 5 v , 88

b%2#%0b88KS)Y

+, 4 Ç

VTA 886S

ŠŠ8886Ç6(88

47d9wb8?

%TM+8V

0> %2b% 8

Ç6E+; 4 Ç88

88

VTA 88

888Ÿ

8: 0i1P

8M%2

b8VFS%2% ç8V

3 İ 8

& 1> 88

888Ÿ

b8

VTA 88

88

& 2> Ç6L

88

888Ÿ

bİ

& 3> 88

888Ÿ

8M

88

w/DB886İ

□

1> %2b2

(1) 6b80

ICR 76 4 4<K? 9 4<Kb63B2A 10%88Svb&
BK 9x8& +DA 45% [8&e KSvbç6LKS

(2) +; 40ib00

q? VTA μ +; 0 BI 8 400 # m> 80 KS
r VTA 7) (ý 0&) 8 0 mV 77&9
OKS
s. 110/6&Z VTA 7L quinpi rol & D₂w/8> Ig leptin
KS

2> %2BÝ

(1) 5%0b

7&#&S VTA 7L leptin & 100 nM<
6bD1uS Leptin 7(ý/PM%8&6G0É
MSU(ýM Ca²⁺ 0.25 mM, Mg²⁺ 10 mM (ý 7HK0f
KS& Ca²⁺ 0.25 mM, Mg²⁺ 10 mM (ý 7HK0f leptin c VTA 7L
8b+6&KS& n &>6> Fig. 1> VTA 7L n = 51: U leptin
M& n = 36; 71%KS& n = 15; 29%KS& Table 1>
â VTA 7L 76 VTA 7L quinpi rol & 100 nM>
±(Dw)1u&

Table 1

	Leptin Responsive	Leptin Nonresponsive	t	df	P
Neurons (n = 51)	36 (71%)	15 (29%)			
FF (Hz) quinpirole (100 nmol/L)					
1 min	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.3			
2 min	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2	-1.26	49	0.215
leptin (100 nmol/L)					
1 min	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.3			
2 min	1.1 ± 0.2	2.0 ± 0.3			
3 min	0.8 ± 0.1	1.9 ± 0.3			
4 min	0.6 ± 0.1	1.9 ± 0.3	-4.69	49	<0.0001

Values are mean ± SEM. FF, firing frequency.

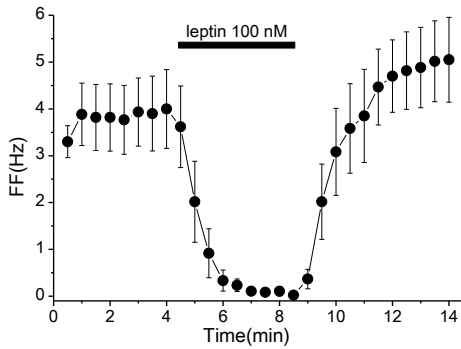


Figure 1

2 0M&G% b VTA 7L -8&7mSu_ Fig. quinpi rol 7 vehi cl e&7K

□ 2 G% b qui npi rol KS

△G% \ 2 G% b qui npi rol ⊥ VTA

b + \$Dcj 1u3V

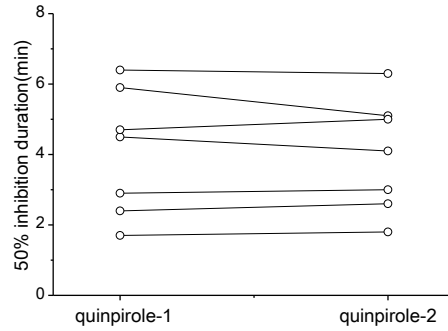
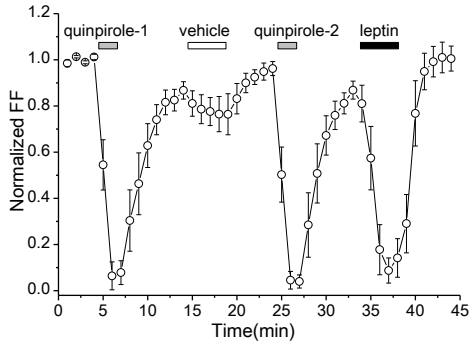


Figure 2

Gb 17 vehicle bae leptin & 100 nM KZG \ 2 G
 % b qui npi rol ⊥ VTA 12 41% + \$D3KS 17 59% VTA 20%
 KS t = 5.31, df = 11, P < 0.001 > Fig. 3 > M

Fig. 4 >

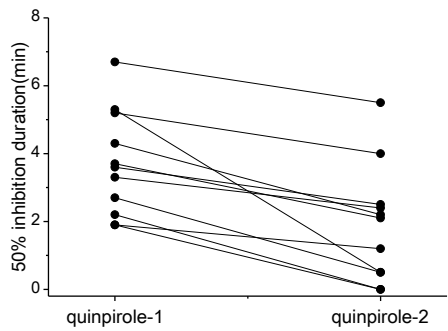
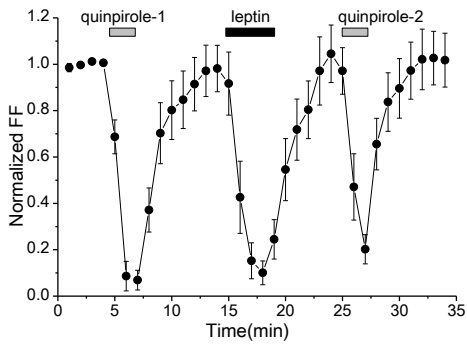


Figure 3

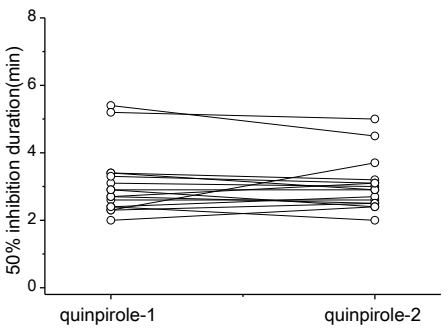
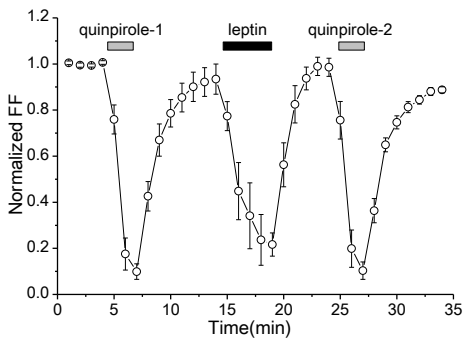


Figure 4

(2) χ^2 test

$\chi^2 = 8.466$, $df = 1$, $P < 0.0056$
 n = 28; 61%
 n = 18; 39%
 n = 46; 61%
 n = 18; 39%
 n = 46; 61%

1) χ^2 test
 2) χ^2 test
 3) χ^2 test
 4) χ^2 test
 5) χ^2 test
 6) χ^2 test
 7) χ^2 test
 8) χ^2 test
 9) χ^2 test
 10) χ^2 test

3) χ^2 test

- (1) Murakami T, Enjoji M, Koyama S. Leptin attenuates D₂ receptor-mediated inhibition of putative ventral tegmental area dopaminergic neurons. *Physiol Rep* 6: e13631 (2018) doi:10.14814/phy2.13631 1w .
- (2) Uchida T, Lossin C, Ihara Y, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. Abnormal -aminobutyric acid neurotransmission in a *Kcnq2* model of early onset epilepsy. *Epilepsia* 58: 1430-1439 (2017) doi:10.1111/epi.13807 1w .

(1) χ^2 test
 (2) χ^2 test

- (1) χ^2 test
- (2) Uchida T, Lossin C, Ihara Y, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. Abnormal GABA neurotransmission in a *Kcnq2* model of early-onset epilepsy. *Epilepsia* 58: 1430-1439 (2017) doi:10.1111/epi.13807 1w .

□ 0 6

~~00~~ 0 6

~~00~~ 0 6

K

~~00~~ 0 6

K

00

00

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

2019 " 7 v%2(5+00