

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13030

研究課題名(和文) 心理社会的ストレスにより分泌されるタンパクの新たな生理的意義

研究課題名(英文) Novel physiological role in secreted protein by psycho-social stress

研究代表者

志内 哲也 (SHIUCHI, Tetsuya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・准教授

研究者番号：70372729

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ストレスにより生じる社会回避行動と過剰になるエネルギー消費の関係に着目し、その分子メカニズムと生理的意義を解明することを目的とした。本実験では、心理社会的ストレスを模倣した「社会敗北性」ICR系統のリタイアマウスを用いた。その結果、ストレス開始3日後から社会回避行動を生じるとともに、既知の分泌タンパク「F」の血中レベルが著しく上昇した。組織網羅的解析の結果、肝臓におけるmRNA発現が高かったため、分泌責任臓器は肝臓だと考えられる。また、ストレス後の血中「F」濃度は、アドレナリン 受容体阻害薬の投与により低下したため、血中アドレナリンあるいは交感神経による関与が示唆される。

研究成果の概要(英文)：I examined the physiological mechanism of secreted protein by psycho-social stress in mice. Male C57BL/6J mice given by social defeat stress showed social avoidance behavior with increase plasma level of protein "F", which was an important cytokine for energy expenditure. Exhaustive analysis revealed that mRNA expression of "F" was increased in liver, and that beta-adrenaline blocker inhibited protein "F" secretion under the stress. These results suggest that psycho-social stress secreted protein "F" from liver by sympathetic nerve activation or adrenaline in mice.

研究分野：生理学

キーワード：心理社会的ストレス エネルギー代謝 行動

### 1. 研究開始当初の背景

心理社会的ストレスの緩和は精神疾患の予防につながるとともに、ヒトのより良い精神状態の維持にも寄与すると考えられる。精神疾患患者においては、エネルギー代謝変動に大きな影響が認められる。ストレスによる激やせや、ストレス太りなどがこれに当たるが、そのメカニズムに関しては明らかになっていない。

我々は、社会敗北性ストレスをマウスに対して与えると、ストレス開始3日後から既知の分泌タンパク“F”の血中濃度が著しく上昇することを突き止めた。分泌タンパク“F”はエネルギー代謝を亢進することが知られているが、不安・うつ様行動や社会性行動などの高次脳機能への影響は不明である。

### 2. 研究の目的

本研究では、社会敗北性ストレスにより分泌されるタンパク“F”が、抗ストレス作用を発揮しながら、代償的にエネルギー消費を亢進させていると仮説を立て、その機序を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本実験では、心理社会的ストレスを模倣した「社会敗北性ストレス」を、実験用マウスである雄性 C57BL/6J に対して与えた。攻撃用マウスとしては C57BL/6J より大きく気性が荒い ICR 系統の雄性リタイアマウスを用いた。C57BL/6J マウスを ICR マウスのケージ内に侵入させ2.5分の身体的ストレスを負荷した。その後、ケージをアクリル板で2部屋に分割させて24時間飼育した。分割に使用するアクリル板は小さな穴が開いており、攻撃された C57BL/6J マウスは、攻撃マウスを視覚や嗅覚で感じながら生活することになる。社会回避行動の測定には、60cm 四方のケージスペースを用いた。このスペースの中心に ICR マウスを据え、同時に C57BL/6J マウスをスペースに入れて行動を観察した。C57BL/6J マウスが ICR マウスから遠い場所である Corner zone に滞在する時間の長さを、社会回避行動の指標とした。

### 4. 研究成果

ストレス開始3日後から社会回避行動を生じるとともに、既知の分泌タンパク“F”の血中レベルが著しく上昇した。この上昇は、2週間後にもストレスが継続されていれば見られたが、身体的ストレスを与えなければ元の値に低下した。分泌タンパク“F”は、いくつかの末梢組織において発現が認められるが、ストレスによる mRNA の発現上昇は肝臓において有意差が見られたため、分泌責任臓器は肝臓だと考えられる。また、ストレス後の血中“F”濃度は、アドレナリン受容体阻害薬の投与により低下したため、血中アドレナリンあるいは交感神経による関与が示唆される。

今後は、その分泌制御を突き止めるとともに、分泌された“F”のストレス時におけるエネルギー消費への関与について解明する予定である。現在、分泌タンパク“F”の遺伝子欠損マウスを実験に導入済みであり、“F”がストレスにより分泌されなかった場合の社会回避行動を観察中である。また、マウス脳室内へ“F”の薬理的阻害剤を投与したり、“F”そのものを投与したりすることで、社会敗北性ストレス時の“F”の生理的役割を解明する。

### 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)(すべて査読有)

1. Okamoto S, Sato T, Tateyama M, Kageyama H, Maejima Y, Nakata M, Hirako S, Matsuo T, Kyaw S, Shiuchi T, Toda C, Sedbazar U, Saito K, Asgar NF, Zhang B, Yokota S, Kobayashi K, Fougelle F, Ferré P, Nakazato M, Masuzaki H, Shioda S, Yada T, Kahn BB, Minokoshi Y.

Activation of AMPK-Regulated CRH Neurons in the PVH is Sufficient and Necessary to Induce Dietary Preference for Carbohydrate over Fat. *Cell Rep.* 2018 Jan 16;22(3):706-721. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.102.

2. Shiuchi T, Toda C, Okamoto S, Coutinho EA, Saito K, Miura S, Ezaki O, Minokoshi Y.

Induction of glucose uptake in skeletal muscle by central leptin is mediated by muscle 2-adrenergic receptor but not by AMPK. *Sci Rep.* 2017 Nov 9;7(1):15141. doi: 10.1038/s41598-017-15548-6.

3. Chikahisa S, Harada S, Shimizu N, Shiuchi T, Otsuka A, Nishino S, Sei H.

Mast cell involvement in glucose tolerance impairment caused by chronic mild stress with sleep disturbance. *Sci Rep.* 2017 Oct 20;7(1):13640. doi: 10.1038/s41598-017-14162-w.

4. Miyatake Y\*, Shiuchi T\*, Mawatari K, Toda S, Taniguchi Y, Futami A, Sato F, Kuroda M, Sebe M, Tsutsumi R, Harada N, Minokoshi Y, Kitamura T, Gotoh K, Ueno M, Nakaya Y, Sakaue H. (\* equal contribution) Intracerebroventricular injection of ghrelin decreases wheel running activity in rats.

*Peptides.* 2017 Jan;87:12-19. doi:

10.1016/j.peptides.2016.11.005.

5. Oura K, Otsuka A, Shiuchi T#, Chikahisa S, Shimizu N, Sei H. (# corresponding author)

Late feeding in the active period decreases slow-wave activity.

Life Sci. 2016 Sep 1;160:18-26. doi: 10.1016/j.lfs.2016.07.005.

〔学会発表〕(計 3 2 件)

1. 清水紀之、近久幸子、志内哲也、谷岡大輔、大塚愛理、勢井宏義

心理的ストレスを受けた父親マウスから産まれた次世代マウスは情動障害を呈する  
第 95 回日本生理学会大会、高松、2018 年 3 月

2. 大塚愛理、志内哲也、近久幸子、勢井宏義

マウスにおける社会敗北性ストレスは血中 FGF21 を上昇させる  
第 95 回日本生理学会大会、高松、2018 年 3 月

3. 谷岡大輔、近久幸子、清水紀之、志内哲也、大塚愛理、勢井宏義

高次脳機能調節における肥満細胞の関与  
第 95 回日本生理学会大会、高松、2018 年 3 月

4. 清水紀之、近久幸子、志内哲也、谷岡大輔、大塚愛理、勢井宏義

拘束ストレスを受けた雄マウスを父親とする次世代仔マウスは情動障害を有する  
第 13 回環境生理学プレコングレス、高松、2018 年 3 月

5. 志内哲也、大塚愛理、近久幸子、勢井宏義：

夜食モデルマウスはグルココルチコイド AgRP システムにより骨格筋のインスリン抵抗性を発症する  
第 32 回日本糖尿病・肥満動物学会、名古屋、2018 年 2 月

6. 志内哲也、大塚愛理、清水紀之、近久幸子、勢井宏義：

グルココルチコイドにより視床下部 AgRP が発現増強する臓器連関メカニズムの解明  
2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)、神戸、2017 年 12 月

7. 志内哲也：

摂食リズム誘導性 AgRP は骨格筋インスリン感受性を調節する、  
第 38 回日本肥満学会、大阪、2017 年 10 月。

8. 志内哲也

「末梢 中枢連関を利用した運動モチベーションの制御」

シンポジウム 12 “ 意志力 ( ウイルパワー ) の脳機構と身体運動 ”

第 72 回日本体力医学会 ( 2017.9.18 ) 松山大学・松山

9. 宮武由実子、志内哲也

オレキシンは持久的運動後において視床下部レプチン感受性を間接的に増強する

第 72 回日本体力医学会大会、松山、2017 年 9 月

10. 宮武由実子、志内哲也

オレキシンの持久的運動下における視床下部レプチン感受性増強メカニズムの検討

第 1 回スポーツニューロサイエンス研究会、松山、2017 年 9 月

11. 志内哲也

「生体外からの刺激に対する動的恒常性維持機構と生体リズムとの連関」

シンポジウム 4 “ 脳 身体 環境の連関について、行動神経科学的アプローチからの知見を運動生理学に生かす ”

第 25 回日本運動生理学会 ( 2017.7.30 ) 横浜国立大学・横浜

12. 近久 幸子、清水 紀之、大塚 愛理、志内 哲也、勢井 宏義：

睡眠不足モデルマウスにおける情動行動と運動学習能の変化、

日本睡眠学会第 42 回定期学術集会、横浜、2017 年 6 月。

13. Airi Otsuka, Tetsuya Shiuchi, Hiroyoshi Sei:

Intake timing and amounts of high fat diet affect the benefit which improves social avoidance induced by social defeat stress, The 26th Annual Meeting of the IBNS, Hiroshima, Jun 2017

14. 大塚愛理、志内哲也、勢井宏義

社会敗北性ストレスモデル ( Social-defeat stress: SDS ) において高脂肪食の量及び摂

餌タイミングの差が社会行動に与える影響  
第 71 回日本栄養食糧学会大会、那覇、2017 年 5 月

15. 近久 幸子、清水 紀之、大塚 愛理、志内 哲也、西野 精治、勢井 宏義：

脳内肥満細胞の睡眠覚醒調節における役割、  
第 12 回環境生理プレコングレス、浜松、2017 年 3 月。

16. Tetsuya Shiuchi, Noriyuki Shimizu, Otsuka Airi, Sachiko Chikahisa and

Hiroyoshi Sei :  
Alteration of behavior in offspring born from mother lived in the different feeding rhythm during pregnancy,  
The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Hamamatsu, Mar. 2017.

17. 志内 哲也  
「摂食リズムによるエネルギー代謝と高次脳機能の変容」  
シンポジウム S41 “食事、運動、睡眠～生活習慣から薬物治療と創薬を考える～”  
第 137 回日本薬学会 (2017.3.27) 仙台国際センター・仙台

18. Tetsuya Shiuchi :  
Motivation for wheel running is enhanced by peripheral PPAR-alpha stimulation in mice,  
Intergrative Biology of Exercise VII, Phoenix, Nov. 2016.

19. Otsuka Airi, Tetsuya Shiuchi, Sachiko Chikahisa and Hiroyoshi Sei :  
Restricted high fat diet can improve social avoidance induced by social-defeat stress as same as ad libitum high fat feeding,  
Neuroscience 2016, San Diego, Nov. 2016.

20. Noriyuki Shimizu, Yu Yoshioka, Sachiko Chikahisa, Yuki Kito, Tetsuya Shiuchi and Hiroyoshi Sei :  
Short time running exercise enhances sleep pressure in mice.,  
Neuroscience 2016, San Diego, Nov. 2016.

21. Sachiko Chikahisa, Harada Saki, Noriyuki Shimizu, Tetsuya Shiuchi, Nishino Seiji and Hiroyoshi Sei :  
Sleep loss induces diabetes in mice model,  
Neuroscience 2016, San Diego, Nov. 2016.

22. 志内 哲也 :  
活動期後半中心の食餌は、グルココルチコイド感受性亢進により視床下部 AgRP 発現が増強する,  
第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 浜松, 2016 年 10 月.

23. 志内 哲也 :  
末梢 PPAR 刺激によりマウスの輪回し運動が増加する,  
第 37 回日本肥満学会, 東京, 2016 年 10 月.

24. 宮武 由美子, 志内 哲也 :  
一過性の持久的運動後における視床下部レプチン感受性増強に及ぼすオレキシンの役割,

第 71 回日本体力医学会大会, 盛岡, 2016 年 9 月.

25. 志内 哲也 :  
摂食リズムによるグルココルチコイドと視床下部を介した骨格筋インスリン感受性の調節,  
第 3 回 時間栄養科学研究会, 東京, 2016 年 8 月.

26. 志内 哲也 :  
持久的運動後の視床下部におけるレプチン感受性の変化,  
第 24 回 日本運動生理学会, 熊本, 2016 年 7 月.

27. Tetsuya Shiuchi, Noriyuki Shimizu, Airi Otsuka, Sachiko Chikahisa and Hiroyoshi Sei :  
Behavior alteration on offspring born from mother lived in the different feeding rhythm during pregnancy,  
The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, Jul. 2016.

28. 清水 紀之, 吉岡 由布, 三崎 貴文, 木藤 有紀, 近久 幸子, 志内 哲也, 勢井 宏義 :  
Sleep depth is affected by acute running exercise in mice.,  
The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, 2016 年 7 月.

29. Airi Otsuka, Tetsuya Shiuchi, Sachiko Chikahisa and Hiroyoshi Sei :  
Restricted high-fat diet is enough to improve social avoidance induced by social-defeat stress,  
The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, Jul. 2016.

30. 清水 紀之, 吉岡 由布, 三崎 貴文, 木藤 有紀, 近久 幸子, 志内 哲也, 勢井 宏義 :  
トレッドミルによる一過性の短時間運動に伴う睡眠への影響とケトン体代謝との関連性,  
日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 東京, 2016 年 7 月.

31. 近久 幸子, 清水 紀之, 志内 哲也, 西野 精治, 勢井 宏義 :  
睡眠障害モデルマウスの糖代謝異常におけるマストセルの関与,  
日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 東京, 2016 年 7 月.

32. 志内 哲也 :

夜食症モデルマウスは視床下部におけるグルココルチコイド感受性亢進により AgRP 発現が増強する,  
第89回 日本内分泌学会, 京都, 2016年4月.

〔図書〕(計 1件)

1. 志内 哲也 「運動と食欲」(2016)  
PharmaMedica [メディカルレビュー社]  
Vol.34, No.5, p27-31 (総5ページ)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

志内哲也 (SHIUCHI, Tetsuya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授

研究者番号：70372729