

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19500704

研究課題名 (和文) ストレスに伴う食欲減退のメカニズムを探る

研究課題名 (英文) Studies on the mechanism by which stress induces anorexia

研究代表者

青峰 正裕 (AOMINE MASAHIRO)

中村学園大学・栄養科学部・教授

研究者番号：60091261

研究代表者の専門分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：食行動、ストレス、摂食障害、神経伝達物質

### 1. 研究計画の概要

ストレスによる摂食障害のメカニズムを調べる。本研究においては、ストレス（拘束、アルコール、電気刺激）を負荷したラットおよびマウスを用いて、ストレスが摂食障害を引き起こす機序を探るものである。ストレス負荷の時刻（活動期直前、休止期直前）による摂食・摂水量や行動量の差を観察する。ストレスによる学習・記憶への影響も調べる。そして、摂食行動に密接に関与する脳視床下部からのコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）や神経伝達物質セロトニン（5-HT）の受容体（脳海馬には5-HT1から5-HT3の受容体が存在）の作動薬と拮抗薬を脳内投与して、摂食・摂水量、行動量の日内リズムへの影響および5-HTやドーパミンなどの神経伝達物質の脳海馬で濃度を調べる。これらを通して、どのようなファクターがストレスによる摂食障害に関与しているかを吟味する。

### 2. 研究の進捗状況

(1)糖尿病者においても摂食障害は観察されるので、高血糖がストレス抵抗性に関与しているかを、遺伝性糖尿病ラットと健常ラットで拘束ストレスを負荷して確かめた。高血糖状態がストレス抵抗性を低下させている可能性が示唆された。

(2)5-HT作動性神経が投射している海馬での5-HTが食欲低下への関与を探る実験を行った。糖尿病の脳海馬では5-HTレベルの低下が知られている。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)フルボキサミンを投与して、拘束ストレスを明期初期に負荷した場合と暗期初期に負荷した場合で比較した。行動量は明期に負荷した場合、両群で行動量は明期

より暗期に低下したが、SSRI投与により、とくに糖尿病マウスで暗期行動量は増加した。摂食量も同様の傾向があった。このことはSSRIがシナプス間隙の5-HTレベルを増加した結果と考えられる。

(3)ストレス負荷の方法としてアルコール投与がある。アルコールの濃度・投与時刻がマウスの行動量や摂食・摂水量の日内リズムに与える影響に注目した。さらにこれらに糖尿病状態がどのように影響するかを知るために自然発症糖尿病マウスも使用した。健常・糖尿病両群マウスにおいて、明期にエタノール三濃度(0.5g/kg, 1.0g/kg, 2.0g/kg)を負荷した場合と、暗期に負荷した場合で摂食・摂水量や行動量に与える影響を調べた。健常マウスでは、アルコール投与で行動量は濃度依存性に減少したが、明期投与に比べて暗期投与で摂食量や行動量は著しく減少し、体重も減少傾向を示した。また、糖尿病マウスにおいては明期投与では摂食量の減少はみられず、暗期投与により有意に減少したが健常マウスに比して、減少の程度は軽微であった。しかし体重においては若干の増加が観察された。

### 3. 現在までの達成度

③やや遅れている。

理由：マイクロダイアリスの機器が1台しかないため、博士課程大学院学生の実験を優先的にしていた都合で、使用できないことが多々あった。しかし、この夏休みには集中的に使用できる予定である。

### 4. 今後の研究の推進方策

CRHや5-HT受容体（脳海馬には5-HT1か

ら 5-HT<sub>3</sub> の受容体が存在)の作動薬と拮抗薬を脳内投与して、摂食・摂水量、行動量の日内リズムへの影響および脳海馬での 5-HT やドーパミンなどの神経伝達物質放出レベルを調べる。

#### 5. 代表的な研究成果

(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)

- ① Obata T., Yonemoti H., Aomine M.: The protective effect of fluvastatin on hydroxyl radical generation by inhibiting low-density lipoprotein (LDL) oxidation in rat myocardium. *Microvasc. Res.*, 77:163-165 (2009) (査読有り)
- ② Misumi Y., Yamato T., Obata T., Aomine M.: Effects of ion channel blockers on basal hippocampal monoamine levels in freely moving diabetic and non-diabetic rats. *Int. J. Neurosci.*, 118:461-480 (2007) (査読有り)

[学会発表] (計 21 件)

- ① 永田瑞生、西山敦子、大和孝子、小畑俊男、青峰正裕: アルコールは脳内セロトニン放出増加によりストレス緩和を引き起こす、第 63 回日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部会、那覇、2009. 10. 30-31
- ② 大和孝子、村上晴秋、永田瑞生、西山敦子、太田英明、青峰正裕: 茶葉カテキンによる脳内セロトニン放出増加. 第 18 回日本清涼飲料研究会, 東京, 2008. 10. 23
- ③ 永田瑞生、村上晴秋、大和孝子、西山敦子、青峰正裕: 高血糖がストレス抵抗性を減弱する. 第 85 回日本生理学会, 東京, 2008. 3. 25-27
- ④ 大和孝子、青峰正裕、古賀民穂、太田英明: コーヒー抽出液によるストレス緩和

に関する研究. 第 17 回日本清涼飲料研究会, 東京, 2007. 10. 25

[図書] (計 4 件)

- ① 青峰正裕編著, 「イラスト解剖生理学実験」第 1 章 はじめに, 青峰正裕、藤田守, 清末達人, 熊井まどか, 阪本典子, 大和孝子, 竹嶋美夏子, 長谷川昇共著 (東京教学社, 東京) (2009)145 頁
- ② 青峰正裕・藤田守編著, 「解剖生理学実験」第 1 章 解剖生理学実験の基礎、第 4 章 人体の生理機能に関する実験. 8. 内分泌に関する実験、第 6 章 模型及び機器類、青峰正裕、藤田守、上原万里子、梶原苗美、北川章、関澤文、能見光雄、平林義章、松本衣代、村上雅仁、山崎俊介、山里晃弘共著 (建帛社, 東京) (2009)147 頁