

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：44410

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08204

研究課題名(和文) 視床下部腹内側核に作用して走行運動を調節する物質を発見する

研究課題名(英文) Hormonal control of locomotor behavior in the ventromedial nucleus of the hypothalamus.

研究代表者

成田 和巳(Narita, Kazumi)

大阪夕陽丘学園短期大学・その他部局等・准教授(移行)

研究者番号：80270958

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：予備的な研究で、ラット脳の視床下部に自発的な運動を引き起こす部位が存在することを明らかとしていた。本研究ではその部位の活動を調節するような物質の探索を行った。その結果、下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンがその脳部位の活動を高め、脂肪が分泌するホルモンであるレプチンが抑制し、運動の発現も調節することが明らかとなった。健康的な生活を送る上で運動を行うことはとても重要である。しかし実際に運動を始めるのは辛いものである。本研究で発見した知見が人に応用できるようになれば、容易に運動を始められるようになり、健康の維持に大きく役に立つことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Preliminary research revealed that there is a site that causes voluntary movement in the hypothalamus of the rat brain. In this study we searched for substances that regulate the activity of this site. It was revealed that oxytocin, a posterior pituitary hormone, enhances and leptin, an adipocyte hormone, inhibits the activity of this brain region and locomotor activity. Exercise is very important for healthy life. But it is difficult to start exercise. When the results of this research is applied to people, it will become easy to start exercise, and it can be expected to greatly help to maintain health.

研究分野：生理学

キーワード：オキシトシン 行動量 視床下部

1. 研究開始当初の背景

我々は視床下部腹内側核に輪回し運動の発現を引き起こす神経細胞が存在することを明らかとしてきた。具体的にはグルタミン酸受容体作動薬カイニン酸またはGABA-A受容体阻害薬ピククリンを視床下部腹内側核に投与すると、摂食行動や性行動、攻撃行動といった視床下部腹内側核が関与することが知られているような行動を伴わない、走行運動のみが発現することを明らかとしてきた。これらの結果は視床下部腹内側核に走行運動の発現を調節する神経機構が存在することを示している。

ラットで薬物投与によらず観察される自発運動量の増加として、概日リズムに基づいた暗期自発運動量の増加、餌の探索行動と考えられている絶食による自発運動の増加がある。そして我々は摂食抑制因子であるレプチンの視床下部腹内側核投与が走行運動を抑制すること、また絶食により増加する自発的な運動が、レプチンの持続投与により抑制されることを示すデータを得ている。

2. 研究の目的

視床下部腹内側核に作用して走行運動を調節する物質を発見するのがこの研究の目的である。そのためにレプチンとオキシトシンに注目して研究を行った。

絶食により増加する自発運動は、食物を探索するための行動変化であると考えられている。しかしこの行動量の増加を説明する神経や内分泌、代謝などの機構は明らかとなっていない。一方、血中レプチン濃度は脂肪蓄積量と正の相関を持っていることより末梢のエネルギー蓄積量を中枢に伝達する役割があると考えられている。例えば絶食により蓄積脂肪が減少し血中レプチン濃度が低下すると、レプチンの摂食抑制作用が解除され、摂食行動が亢進する。ここでレプチンが視床下部腹内側核に作用して運動を抑制する効果があることを考えると、同じく絶食状態では血中

レプチン濃度の低下によりレプチンの運動抑制効果が解除されて自発運動が増加するというのは理にかなった機序である。そこで我々はレプチンが視床下部腹内側核に作用して体内の栄養状態を反映するような行動調節を行っているという仮説を立て検証を行った。

一方オキシトシンは下垂体後葉ホルモンとして分娩と射乳を引き起こすことが知られている。それだけでなく、中枢神経系で作用し性行動、母性行動など様々な行動に関与することが明らかとなってきた。またラットではオキシトシン受容体が視床下部腹内側核に発現していることが知られている。そこで視床下部腹内側核のオキシトシンが走行運動の発現に関与する可能性が考えられる。また視床下部腹内側核のオキシトシン受容体の発現はエストロゲンによる調節を受けていることも報告されている。そこで我々はオキシトシンが視床下部腹内側核に作用して自発運動の発現を調節すること、またそれがさらにエストロゲンによる調節を受けているという仮説を立て検証を行った。

3. 研究の方法

実験動物はラットを使用した。回転かごが付属したケージを用いラットを飼育し、継続的に回転数を記録することにより行動量の測定を行った。卵巣摘出ラットを用いた実験では1週間前に卵巣摘出を行ってから、薬物投与実験を行った。動物実験は福井大学動物実験委員会の承認を受けて行った。

レプチンの効果を確かめる実験ではラットに72時間の絶食を負荷すると共に、浸透圧ポンプを用いて腹腔内にレプチンを持続的に投与した。また脳定位固定装置を用いて視床下部腹内側核に留置した薬物投与カニューレよりレプチンまたはレプチン受容体阻害薬を投与した。

オキシトシンの効果を確認する実験では、視床下部腹内側核に留置した薬物投与カニューレよりオキシトシンまたはオキシトシン受容体阻害薬を投与した。

実験の最後に安楽死させたラットから脳を採取し、顕微鏡により薬物投与部位の確認を行った。

4. 研究成果

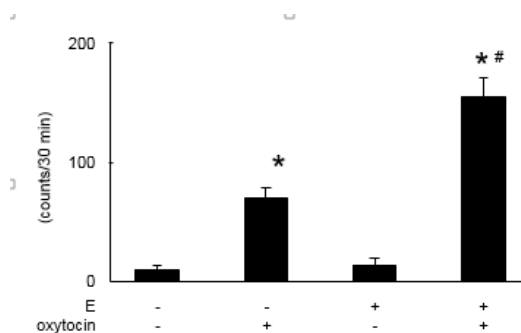
絶食により行動量が劇的に増加すること、それと同時に浸透圧ポンプを用いて腹腔内に持続投与しレプチンを補うと、この絶食により引き起こされる行動量の増加は抑制されることが確認された。

視床下部腹内側核にはレプチン受容体が発現していることが明らかにされている。そこで絶食の負荷と共に視床下部腹内側核へのレプチンの局所投与を行ったところ運動量の増加が抑制された。このことはレプチンが自発運動の発現を抑制しており、絶食により体内の白色脂肪の減少と血中レプチン濃度の低下が引き起こされ、それが視床下部腹内側核を介して走行運動の増加を引き起こした可能性が考えられる。次に絶食の負荷と同時に浸透圧ポンプを用いて腹腔内に持続投与しレプチンを補い自発運動の増加を抑制した状況で、視床下部腹内側核にレプチン受容体阻害薬を投与した。しかし対照群と比べて有意な差は得られなかった。ここではレプチン受容体阻害薬が視床下部腹内側核でレプチンの自発運動抑制効果をブロックし運動発現を増加することを期待して実験を行ったが、そのような結果が得られなかった。そのためここで研究方針を変更して、オキシトシンが視床下部腹内側核に作用して運動発現を増加する可能性を検討した。

オキシトシンをラット視床下部腹内側核に投与すると、投与後30分にわたり走行運動が増加することが明らかとなった。またこのオキシトシンの効果は濃度依存性に

増加すること、オキシトシン受容体阻害薬の前投与により抑制されること、オキシトシンの効果が視床下部腹内側核に局限していることから、特異性の高い効果であると示された。

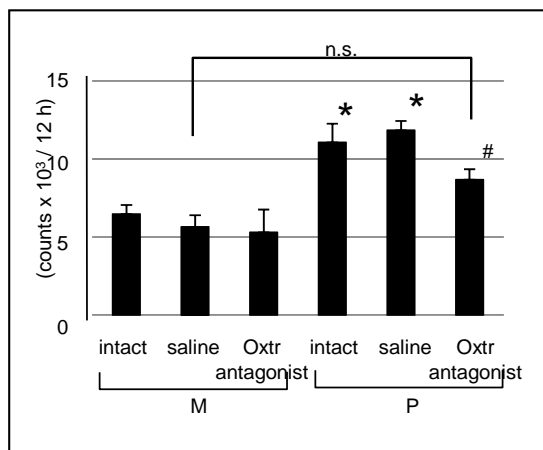
オキシトシン受容体は視床下部腹内側核で発現していることは既に明らかとなっている。またエストロゲンを1~2日前に投与すると視床下部腹内側核でオキシトシン受容体が増加することが知られている。そこで卵巣を除去した雌ラットを用い、エストロゲンを皮下に前投与(24時間前)した後にオキシトシンを視床下部腹内側核に投与したところ、エストロゲンを前投与しない群と比べてオキシトシンによる走行運動の増加量がさらに増加した(下図、Physiol Behav. Vol. 164, Pp107-112, 2016, Narita et al)。この結果はエストロゲンが視床下部腹内側核に作用してオキシトシン受容体の発現を増加させ、それがオキシトシンによる運動発現をさらに増加させている可能性が考えられた。



雌ラットは4日周期で性周期を回帰し、1日ごとに発情前期、発情期、発情後期、非発情期と呼ばれている。この性周期の中で自発運動量は発情前期から発情期にかけて増加し、それは血中エストロゲンの増加により引き起こされると考えられている。しかしそのエストロゲンの具体的な作用機序は明らかとなっていない。そこで本研究ではこの性周期中の自発運動量の増加に視

床下部腹内側核のオキシトシンが関与している可能性を検討した。

雌ラットを回転かごで飼育すると、発情前期から発情期にかけての暗期に自発運動量が増加することが確認された。そして暗期開始の直前に両側の視床下部腹内側核に留置した薬物投与カニューレよりオキシトシン受容体阻害薬を投与した。その結果、発情前期に投与した群では直後の暗期の自発運動量の増加が抑制されるとい結果が得られた。一方、それ以外の発情期、発情後期、非発情期ではオキシトシン受容体阻害薬の投与により自発運動量は影響を受けなかった(下図、Physiol Behav. Vol. 164, Pp107-112, 2016, Narita et al)。この結果より、ラット性周期中では発情前期から発情期にかけて血中エストロゲンが増加し、それが視床下部腹内側核でオキシトシン受容体を増加させ、その結果自発運動量が増加している可能性が考えられた。



オキシトシンは下垂体前葉ホルモンとして乳腺や子宮に作用することが知られていた。さらに肥満や摂食調節、発達障害などに関与することが知られていて近年多くの注目を集めている物質である。本研究でさらにオキシトシンが自発運動量を調節するという新たな作用が見つかったことは、大きな意義があると考えている。さらに雌ラットではエストロゲンとの協同作用により

自発運動の発現を調節していることも明らかとなった。これは二つのホルモンの協働により行動発現が調節されているという点でも興味深い。またこの現象が薬物の過剰投与による薬理的な作用ではなく、生理的に起こる自発運動量の変化にオキシトシンの作用を阻害薬によるブロックすることで効果が発現することが明らかとなっており、オキシトシンが視床下部腹内側核で自発運動の発現に重要な役割を果たしているものと考えることが出来る。

本研究では脳内の局所投与により視床下部腹内側核に薬物を作用させて運動発現の調節をおこなう研究を行った。しかしさらに研究を進展させ、生体に対する侵襲が低い方法で視床下部腹内側核ホルモンかその類似物質を作用させることが出来れば、人に応用できる可能性が広がる。そうすれば人で運動の発現を調節する方法の開発につながる可能性が考えられる。

肥満が蔓延した現代で、健康的な生活を送るために運動を行うことはとても重要である。しかし実際に運動を始めること、持続することは多くの人にとって精神的に重荷である。本研究で発見した知見が人に応用できるようになれば、より容易に運動を始められるようになることが期待できる。そうなれば健康の維持に大きく役に立つことが期待できる。

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 1 件)

The ventromedial hypothalamus oxytocin induces locomotor behavior regulated by estrogen.

Narita K, Murata T, Matsuoka S

Physiol Behav. Vol. 164, Pp107-112, 2016

査読有

[学会発表](計 1 件)

〔図書〕(計 件)

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成田 和巳 (NARITA, Kazumi)
大阪夕陽丘学園短期大学・食物栄養学
科・准教授
研究者番号：80270958

(2) 研究分担者

重松 陽介 (SHIGEMASTU, Yousuke)
福井大学・医学部・医学科
研究者番号：80162593

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()