

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08923

研究課題名(和文)心身相関に関与する新たな因子「骨髄由来細胞」の同定と摂食障害での脳骨髄相関の解明

研究課題名(英文) Identification of new psychosomatic factor, bone marrow-derived cells, and clarification of the brain-bone marrow axis on eating disorders

研究代表者

安宅 弘司 (Ataka, Koji)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任講師

研究者番号：30563358

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)：摂食障害は思春期の女性に多く、自分自身の容姿に対する認識の歪み、過食や拒食をやめられない自尊心の消失、家族や友人から理解されないといった不安を特徴としている。現在までに適切な治療は見つかっていない。本件研究は、摂食障害の作用機序を解明するために、活動生拒食症モデルマウスでの骨髄由来細胞と拒食との関連を検証した。活動性拒食症モデルマウスでは、体重が減少し、新奇物質認識能力が低下していた。視床下部での摂食促進ペプチドのmRNA発現は増加していた。一方、記憶に関与する受容体の発現は減少していた。活動性拒食症モデルマウスでは、視床下部で骨髄由来細胞の浸潤が認められた。

研究成果の概要(英文)：Eating disorders are observed mainly in adolescent women, which the characteristics are the distortion of recognition against their figures, the loss of their self-respect, and anxiety induced by the lack of understanding of their family and friends. However effective cure has never been found. The present study assessed the association between anorexia and bone marrow-derived (BMD) cells in activity based anorexia model mice to elucidate the mechanisms under the eating disorders. In ABA model mice body weight was decreased and the ability of novel object recognition was impaired. mRNA expressions of orexigenic peptides: NPY and AgRP were increased but the expression of receptor to orexigenic peptide: NPY2R was decreased. We observed the infiltration of BMD cells into the hypothalamus of ABA model mice. Our results suggest that BMD cells contribute to the cause of eating disorders.

研究分野：生化学、薬理学、動物行動、骨髄由来幹細胞

キーワード：摂食障害 骨髄由来細胞 認知機能 視床下部

1. 研究開始当初の背景

摂食障害の多くは思春期の女性に発症し(平成24年度国民健康・栄養調査)、痩せているのに太っていると思ひ込む認知の歪み、過食や拒食を止められない自分自身への自尊心の消失、家族や友人から理解されていないといった不安・抑うつなどの精神的症状を呈し、栄養障害による衰弱死や自殺に至る、心と身体が密接に関係した心身相関の疾患である。発症要因としては、幼児期の虐待や他者からの身体的特徴への否定的な言葉といった社会的・心理的ストレス、そのストレスから逃避するための食への代償行為(やけ食い)や痩せへの過度の憧れによる極端なダイエットなどの食習慣の乱れが考えられる。

われわれは、慢性心理ストレス状態において骨髄由来細胞がストレス中枢である視床下部に集積し不安を惹起することを見出し、ストレスとはまったく関係のないと思われた骨髄と脳の間には骨髄由来細胞を介した脳・骨髄相関が存在し、情動行動の調節に密接に関与していることをはじめ提唱した(Ataka et al., 2013)。われわれは、骨髄由来細胞は慢性電気刺激では海馬に集積すること(Brevet et al., 2010)、慢性疼痛刺激では脊髄に集積することで痛み感覚を調整するだけでなく、情動に関連する扁桃体に集積することで不安を惹起することを見出し(Sawada et al., 2014)、様々なストレス刺激による情動に骨髄由来細胞の脳内集積が関与していることを示した。

やけ食いや過度のダイエットといった食習慣の乱れは、末梢組織から分泌され中枢神経系に作用する脳腸ホルモンの恒常性を異常にし副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)を増加させることで脳をストレス状態にすることから、骨髄相関が発動すると考えられる。さらに、研究分担者らは、絶食状態において骨髄由来細胞が視床下部に集積し、摂食・エネルギー代謝の調整に関与していることを見出していることから(Urabe et al., 2013)、摂食障害の発症に骨髄由来細胞が関与していることは十分考えられる。

以上のことから、ストレスや食習慣の乱れと密接に関係する摂食障害および関連症状は、骨髄由来細胞を介する脳・骨髄相関により発症するとの着想に至った。

2. 研究の目的

本研究は、摂食障害における脳・骨髄相関について脳腸ホルモン(脳腸相関)との関連を含めて研究基盤を確立し、治療戦略の標的となる因子を特定し創薬の可能性を提案することを目的として遂行する。

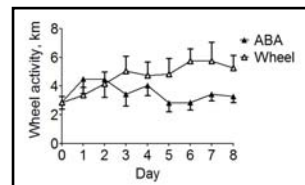
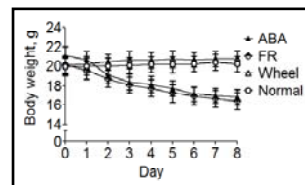
3. 研究の方法

神経性食欠不振症(拒食症)モデルとして、メスマウスを運動のための回転輪付ケージで飼育し、暗期の一定時間のみ給餌する活動

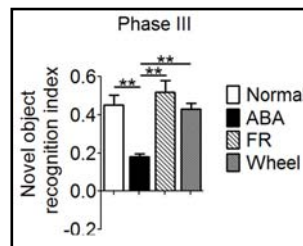
性拒食症(activity based anorexia, ABA)モデル(Chowdhury et al. Neuroscience, 2013)を使った(7日間)。摂食障害患者に処方される非定型抗精神病薬オランザピンはこの活動性拒食症モデルにおいて体重増加を促すことから(Klenotich et al., Neuropsychopharmacology, 2012)、ヒトでの臨床知見と一致しており最適モデルといえる。また骨髄由来細胞に関して検証する目的で、蛍光タンパク質強制発現マウスの骨髄細胞(GFP 陽性骨髄細胞)を骨髄移植したGFPキメラマウスを作成した。

4. 研究成果

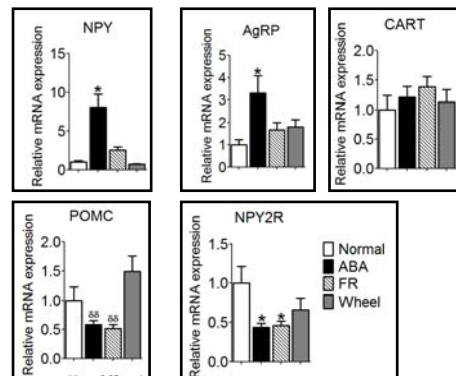
1) ABAモデルマウスおよび制限食給餌(ABAモデルと同様の給餌条件で回転輪はない飼育、FR)マウスでは、体重減少が確認できた。また、ABAモデルマウスは体重減少が進行しているにも関わらず、運動は、自由摂食で回転輪付ケージで飼育したマウス(wheel)ほどではないが、低下することなく継続していた。



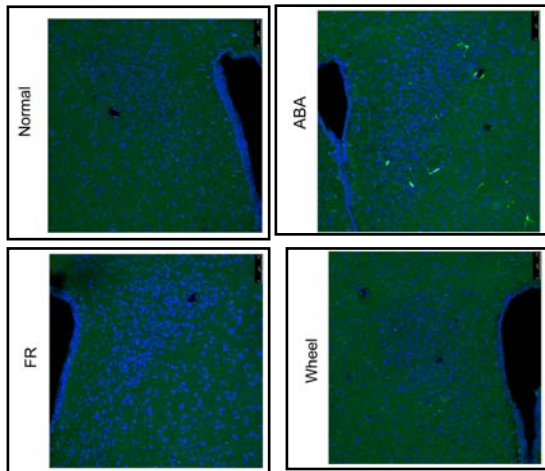
2) ABAモデルマウスでは、新奇物質認識能力の低下が認められた。



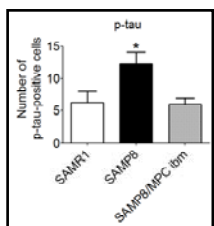
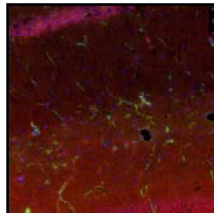
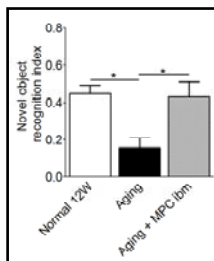
3) ABAモデルマウスでは、視床下部内の摂食亢進ペプチド NPY の mRNA 発現が亢進し、摂食抑制ペプチド CART には変化が認められなかった。一方、摂食亢進ペプチドの受容体 NPY2R に変化が認められた。



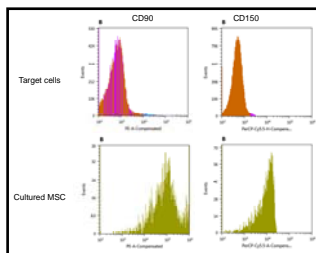
4) ABA モデルで骨髄由来細胞の視床下部への集積が認められた (下図)。現在、脳内に移行した骨髄由来細胞の同定と視床下部のペプチドおよび受容体との関連を検索中である。



5) 骨髄由来細胞と摂食障害の研究を遂行中



細胞と認知機能には関係があることが示唆



レイ解析でのこの細胞の特徴と作用機序の解析を継続している。

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 0件)

[学会発表] (計 0件)

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0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 0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

安宅弘司 (Ataka Koji)
 鹿児島大学医歯学総合研究科 特任講師
 研究者番号：30563358

(2) 研究分担者

浅川明弘 (Asakawa Akihiro)
 鹿児島大学医歯学総合研究科 准教授
 研究者番号：10452947

研究分担者

乾明夫 (Inui Akio)
 鹿児島大学医歯学総合研究科 教授
 研究者番号：80168418

研究分担者

鈴木甫 (Suzuki Hazime)
 鹿児島大学医学部歯学部附属病院
 研究者番号：10623340

研究分担者

八木孝和 (Yagi Takakazu)
 鹿児島大学医歯学総合研究科 講師
 研究者番号：10346166

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし