

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15347

研究課題名(和文) fMRI等による摂食調節系と脳内報酬系の相互作用の解明：飽食の解明を目指して

研究課題名(英文) Elucidation of interaction between regulation of food intake and brain reward system to understand over-eating

研究代表者

細田 公則 (Hosoda, Kiminori)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：40271598

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)：CPP testで8週齢ob/obマウスはWTマウスと比較し、高脂肪食(HFD)嗜好性が有意に高かった。4週間レプチン補充投与によりob/obマウスの肥満は改善し、WTマウスとほぼ同程度の体重になり、ob/obマウスではレプチン補充投与によってHFD嗜好性がWTマウスと同程度にまで低下した。WTマウスではレプチン投与によるHFD嗜好性への効果は見られなかった。1週間のレプチン持続皮下投与を行い、ob/obマウスの肥満が残る時点でHFDに対するCPPで、ob/obマウスではHFD嗜好性がWTマウスと同程度にまで低下した。

研究成果の概要(英文)：Ob/ob mice Conditioned place preference (CPP) paradigm is a standard behavioral model to evaluate the rewarding value of substrates. While leptin is reported to decrease the CPP of lean mice for high fat diet (HFD), it is unknown how CPP toward HFD is affected by leptin replacement in the pathophysiological condition of ob/ob mice. In the present study, we performed the CPP test in order to clarify the effect of leptin on the preference of ob/ob mice for HFD. Ob/ob mice had a significantly higher HFD preference in CPP test when compared with wild-type (WT) mice and this preference was suppressed to the levels comparable to the WT mice by leptin replacement with or without normalization of body weight. These results demonstrate that leptin decreases the reward value of HFD independently of obesity, suggesting that leptin reduces food intake by suppressing the hedonic feeding pathway in ob/ob mice.

研究分野：内分泌代謝内科学

キーワード：報酬系 レプチン 摂食 嗜好性 肥満

### 1. 研究開始当初の背景

摂食調節系は末梢の栄養状態由来の求心性シグナル(レプチンなど)のみならず、渴望と快感の中樞である脳内報酬系の影響を受けると考えられる。

摂食調節系と脳内報酬系のネットワークの破綻により、飽食であるにもかかわらず摂食が促進され、それがヒト肥満の成因に関与していると考えられるが、その詳細は国内外の研究で未解明のままである。

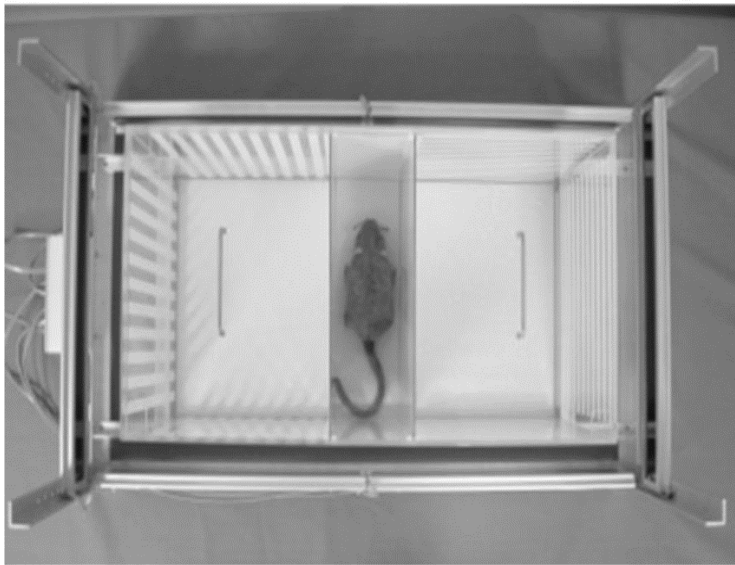
特にレプチンの脳内報酬系での摂食調節に関する作用は未解明である。

### 2. 研究の目的

本研究では、条件付け場所嗜好性試験(Conditioned Place Preference test: CPP test)でレプチン欠損ob/ob肥満マウスの60%高脂肪食(High Fat Diet: HFD)に対する嗜好性およびレプチン投与の効果を検討した。

### 3. 研究の方法

8週齢ob/obマウスおよび野生型(Wild Type: WT)マウスを用いて、HFDに対するCPPを行った。



マウス Conditioned Place Preference (CPP) Test (条件付け位置嗜好性試験) (Hikida Neuron 2010)

### 4. 研究成果

ob/obマウスはWTマウスと比較し、HFD嗜好性が有意に高かった。ob/obマウスではHFD嗜好性が亢進していると考えられた。

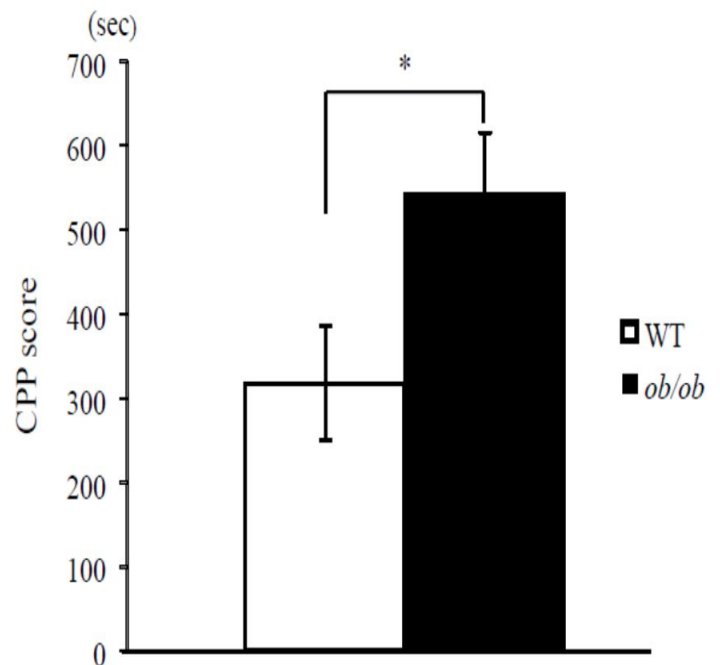
ob/obマウスのHFD嗜好性に対するレプチン投与の効果を検討するために、ob/obマウスおよびWTマウスに対し、浸透圧ポンプを用いてレプチンを4.8μg/日で持続皮下投与を行った。

4週間レプチン補充投与によりob/obマウ

スの肥満は改善し、WTマウスとほぼ同程度の体重になり、ob/obマウスではレプチン補充投与によってHFD嗜好性がWTマウスと同程度にまで低下した。WTマウスではレプチン投与によるHFD嗜好性への効果は見られなかった。

さらに、レプチン補充投与によるob/obマウスのHFD嗜好性の正常化が、レプチンの作用によるものか、肥満改善の結果であるのかを検討した。1週間のレプチン持続皮下投与を行い、ob/obマウスの肥満が残る時点でHFDに対するCPPを行った結果、ob/obマウスではHFD嗜好性がWTマウスと同程度にまで低下した。

このことから、ob/obマウスにおけるHFD嗜好性の正常化は肥満改善の結果ではなく、レプチンの作用によるものであると考えられた。以上より、ob/obマウスでレプチンは脳内報酬系における摂食調節経路を制御することでHFD嗜好性を低下させることが示唆された。



ob/obマウスと野生型マウスのCPPスコア

### 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2件)

Y. Shimizu\*, C. Son\*, D. Aotani, H. Nomura, T. Hikida, K. Hosoda, K. Nakao. Role of Leptin in Conditioned Place Preference to High-Fat Diet in Leptin-Deficient ob/ob Mice. *Neuroscience Letters*. 640:60-63. 2017,

査読有  
DOI:10.1016/j.neulet.2017.01.033

D. Aotani, C. Son, Y. Shimizu, H. Nomura, T. Hikida, T. Kusakabe, T. Tanaka, T. Miyazawa, K. Hosoda, K. Nakao.

Reevaluation of anti-obesity action of mazindol and elucidation of its effect on the reward system.

*Neurosci. Lett.* 633:141-145, 2016, 査読有

DOI:10.1016/j.neulet.2016.09.014

〔学会発表〕(計 4 件)

清水彬礼 他, ob/ob マウスの脂質に対する嗜好性はレプチンの補充投与によって低下する,  
第 42 回日本神経内分泌学会・第 23 回日本行動神経内分泌研究会合同学術集会,  
2015 年 9 月 18 日, 仙台戦災復興記念館 (宮城県仙台市)

青谷大介 他, 肥満ではレプチン抵抗性によってコカインに対する反応性が亢進する,  
第 36 回日本肥満学会  
2015 年 10 月 2 日, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

青谷大介 他, マジンドールは脂質嗜好性の低下により肥満を抑制する,  
第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会,  
2016 年 5 月 19 日, 国立京都国際会館(京都府京都市)

清水彬礼 他, ob/ob マウスの高脂肪食嗜好性はレプチンによって低下する,  
第 37 回日本肥満学会,  
2016 年 10 月 7 日, 東京ファッションタウンビル(東京都江東区)

〔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

細田 公則 (HOSODA, Kiminori)  
国立循環器病研究センター・病院・部長  
研究者番号: 4271598

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

村井 俊哉 (MURAI, Toshiya)  
京都大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 30335286

疋田 貴俊 (HIKIDA, Takatoshi)  
京都大学・医学研究科・准教授  
研究者番号: 70421378

宮里 幹也 (MIYAZATO, Mikiya)  
国立循環器病研究センター・生化学部・部長  
研究者番号: 50291183

青谷 大介 (AOTANI, Daisuke)  
京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号: 80600494

田中 智洋 (TANAKA, Tomohiro)  
京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20402894

日下部 徹 (Kusakabe, Toru)  
独立行政法人国立病院機構京都医療セン  
ター・内分泌代謝高血圧研究部・研究室長  
研究者番号：60452356

(4)研究協力者

( )