

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07917

研究課題名(和文) 食行動異常のメカニズム解明・新規治療法開発-骨髄由来細胞からのアプローチ-

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of abnormal eating behavior and the development of new treatment methods: An approach involving bone marrow-derived cells

研究代表者

浅川 明弘 (Asakawa, Akihiro)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：10452947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Activity-based anorexiaモデル群及び回転輪による自発運動可能とする群において、視床下部のarginine vasopressinの発現が上昇し、activity-based anorexiaモデル群において、視床下部の室傍核に骨髄由来細胞が集積していた。母子分離を実施したマウスは、高架式十字迷路試験において、オープンアームの選択が少なく、強制水泳試験において、無動時間が長かった。高脂肪食給餌マウスの骨髄細胞を移植した高脂肪食給餌マウスは、普通食給餌マウスの骨髄細胞を移植した高脂肪食給餌マウスに比べ、摂食量は低下し、体重が減少した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経性やせ症や肥満症など、食欲・食行動異常を伴う疾患は、先進国を中心に、年々増加し、重要な社会問題となっているが、有効な治療法・予防法の開発は遅れ、学術的に極めて重要な研究課題となっている。本研究による知見から、神経性やせ症の病態に、視床下部の神経ペプチドや母子関係が関与している可能性、肥満症の病態に骨髄細胞が関与している可能性が示唆される。今後、視床下部、生育歴、食習慣、骨髄が、食欲・体重異常症を呈する多くの疾患の治療・予防のための重要なターゲットになることが考えられた。

研究成果の概要(英文)：Arginine vasopressin expression was increased in the hypothalamus of mice in the activity-based anorexia model group and the group that was allowed to move spontaneously with a rotation wheel. Moreover, bone marrow-derived cells were found to be accumulated in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of mice in the activity-based anorexia model group. Administration of an anti-agouti-related protein antibody or a neuropeptide Y1 receptor antagonist in the activity-based anorexia model group decreased food intake and spontaneous locomotion of mice in the spinning wheel. Notably, mice with mother-infant separation had less open-arm selection in the elevated plus-maze test and longer immobility time in the forced swim test. Furthermore, the food intake and weight was lesser in high-fat-diet-fed mice transplanted with bone marrow cells of high-fat-diet-fed mice than in high-fat-diet-fed mice transplanted with bone marrow cells of normal diet-fed mice.

研究分野：心身内科学

キーワード：食欲 食行動 神経性やせ症 肥満症 骨髄 視床下部

1. 研究開始当初の背景

食環境の変化、文明の高度化、社会の複雑化に伴い、神経性やせ症や肥満症など、食欲・食行動異常を伴う疾患の罹患率が、先進国を中心に、年々増加し続けている。神経性やせ症や肥満症は、罹病経過とともに器質障害、機能低下が進行し、心身の両面において罹患者の生活の質を著しく低下させ、重要な社会問題となっている。しかし、その発症、進展のメカニズムの多くが不詳であり、治療抵抗性を有し、有効な治療法・予防法の開発は遅れ、学術的に極めて重要な研究課題になっている。これまでに、食欲異常が病態の重要な成因の一つになっていることが知られている。

食欲、食行動によるエネルギーの獲得は、個体の生命維持にとって非常に重要な役割を担い、多くの疾患の発症・進展の原因となる病態の上流に位置している。食欲、食行動は視床下部におけるcorticotropin releasing hormone、urocortin、cocaine- and amphetamine-regulated transcript、neuropeptide Y、agouti-related peptideなどの神経ペプチドなどにより調節され、本研究申請者はこれまでに神経ペプチドの摂食量への影響について報告している(Horm Metab Res 2001)¹。本研究申請者は、外来・病棟の臨床において、食欲、食行動が異常になる神経性やせ症や肥満症、癌性悪液質の罹患者を対象にして診療を行うとともに、臨床研究を実施し、人間関係を含んだ環境が病態に密接に関与していることを見出している。特に、神経性やせ症においては、生育歴、母子関係が特に重要と考えられ、現在、生育歴、母子関係に焦点を当てた臨床研究を進めている。

また、本研究申請者は、マウスを用いた実験によって、身体的ストレス負荷(痛み刺激)によって骨髄由来細胞が海馬に集積する、学術的に重要な新規知見を見出し、骨髄由来細胞を介した新たな骨髄-脳相関の存在を提唱している(J Neurosci Res 2010)²。さらに、骨髄由来細胞(ミクログリア)が、絶食や慢性心理的ストレスにより視床下部の室傍核に集積し、神経ペプチドやサイトカインの発現を介して摂食・エネルギー代謝・体重・不安発現の調節に関与し、食欲、不安、痛みなどの情動・感覚が、細胞性情報を介した心身相関によって制御されている可能性を示した(Nat Commun 2013, PLoS One 2013)^{3,4}。一方、他の研究者からは、骨髄由来細胞が癌・糖尿病・虚血性心疾患・外傷など様々な疾患の発症・進展に関与していることが示されている(Science 2004)⁵。

2. 研究の目的

本研究は、メカニズムの多くが不詳であり、治療に難渋する、神経性やせ症、肥満症の発症と進展に関わる根幹因子となる、食欲・食行動に焦点をあて、視床下部神経ペプチド、骨髄由来細胞を中心にマウスを用いて解析を実施し、疾患の治療方法、予防法の開発に貢献することを目的とした。また、生育歴、母子関係の神経性やせ症の病態における役割を解明するため、母子分離マウスを用いて、生育歴の心身への影響に関する解析を行い、広く社会に貢献することも目的とした。

3. 研究の方法

(1) Activity-based anorexiaモデルマウスを用いた解析

雌性C57BL/6Jマウスを用い、摂食時間を制限し、回転輪による自発運動可能とするactivity-based anorexiaモデル群(Methods Mol Biol 2012)⁶、摂食時間を制限する群、回転輪による自発運動可能とする群、摂食時間を制限せず、回転輪による自発運動が可能としない群において比較を行った。視床下部を採取し、切片を作成するとともに、摂食・ストレス関連ペプチドarginine vasopressin、oxytocin、corticotropin-releasing factor、urocortin1、brain-derived neurotrophic factorの遺伝子発現を解析した。また、activity-based anorexiaモデル群に対して、抗agouti-related protein抗体或いはneuropeptide Y 1 receptor antagonistを投与し、摂食量及び回転輪による自発運動量を測定した。

(2) 母子分離マウスを用いた解析

生後2日から14日の雌性C57BL/6Jマウスにおいて、母子分離を行い、その後の行動を母子分離を実施しないマウスと比較し、解析した。体重、非絶食下の摂食量、絶食後の再摂食の明期・暗

期の摂食量を測定するとともに、活動性、不安、抑うつを評価するために、オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、強制水泳試験を実施した。

(3) 高脂肪食負荷マウスを用いた解析

高脂肪食給餌、普通食給餌を用いて、各給餌によって雄性C57BL/6Jマウスを16週間飼育した後、骨髄を採取し、別の高脂肪食給餌マウス、普通食給餌マウスの尾静脈に投与し、摂食量、体重を測定した。

4. 研究成果

Activity-based anorexiaモデル群、摂食時間を制限する群、回転輪による自発運動可能とする群、摂食時間を制限せず、回転輪による自発運動が可能としない群において、視床下部のarginine vasopressinの発現がactivity-based anorexiaモデル群及び回転輪による自発運動可能とする群において上昇していること、activity-based anorexiaモデル群において、視床下部の室傍核に骨髄由来細胞が集積していることを確認した。Activity-based anorexiaモデル群に対する、抗agouti-related protein抗体或いはneuropeptide Y 1 receptor antagonistの投与は、摂食量及び回転輪による自発運動量を低下させることを確認した。3群において、視床下部のoxytocin, corticotropin-releasing factor, urocortin1, brain-derived neurotrophic factorの遺伝子発現には、差は認められなかった。Activity-based anorexiaモデルとヒトの神経性やせ症の病態は同一ではないが、これらの結果は、神経性やせ症の食欲異常のメカニズムの一部に、arginine vasopressin, neuropeptide Y, agouti-related proteinが関与している可能性を示唆している。

母子分離を実施したマウスと母子分離を実施しないマウスの2群において、体重、非絶食下の摂食量、絶食後の再摂食の明期・暗期の摂食量に、母子分離による影響は認められなかった。オープンフィールド試験において、母子分離による影響は認められなかったが、高架式十字迷路試験において、母子分離群が有意にオープンアームの選択が少なく、不安が強い可能性、また、強制水泳試験において、母子分離群が有意に無動時間が長く、抑うつが強い可能性が示された。これらの結果は、神経性やせ症の病態に母子関係が関与していて、生育歴への介入が治療・予防に有用である可能性を示唆している。

高脂肪食給餌マウスの骨髄細胞を移植した高脂肪食給餌マウスは、普通食給餌マウスの骨髄細胞を移植した高脂肪食給餌マウスに比べ、摂食量は低下し、体重が減少した。これらの結果は、高脂肪食の摂食が、骨髄細胞の変化を介して、摂食・体重異常に関与している可能性を示唆している。

<引用文献>

- Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Nagata T, Kaga T, Ueno N, Fujino MA, Kasuga M: Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice. *Horm Metab Res* 33:554-558,2001
- Brevet M, Kojima H, Asakawa A, Atsuchi K, Ushikai M, Ataka K, Inui A, Kimura H, Sevestre H, Fujimiya M: Chronic foot-shock stress potentiates the influx of bone marrow-derived microglia into hippocampus. *J Neurosci Res* 88:1890-1897,2010
- Urabe H, Kojima H, Chan L, Terashima T, Ogawa N, Katagi M, Fujino K, Kumagai A, Kawai H, Asakawa A, Inui A, Yasuda H, Eguchi Y, Oka K, Maegawa H, Kashiwagi A, Kimura H: Haematopoietic cells produce BDNF and regulate appetite upon migration to the hypothalamus. *Nat Commun* 4:1526,2013
- Ataka K, Asakawa A, Nagaishi K, Kaimoto K, Sawada A, Hayakawa Y, Tatezawa R, Inui A, Fujimiya M: Bone marrow-derived microglia infiltrate into the paraventricular nucleus of chronic psychological stress-loaded mice. *PLoS One* 8:e81744,2013
- Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR, Wang TC: Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 306:1568-1571,2004
- Klenotich SJ, Dulawa SC: The activity-based anorexia mouse model. *Methods Mol Biol* 829:377-393,2012

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安宅 弘司 (Ataka Koji) (30563358)	神戸薬科大学・薬学部・助教 (34512)	
研究分担者	加藤 郁夫 (Kato Ikuo) (70509843)	神戸薬科大学・薬学部・教授 (34512)	
研究分担者	網谷 東方 (Amitani Haruka) (70535674)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関