

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：18001
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2020
課題番号：19K20116
研究課題名（和文）若年ニコチン暴露がもたらす時を超えた食行動変化：報酬系を介した脳内分子メカニズム

研究課題名（英文）Nicotine exposure in early childhood attenuates the expression level of striatal D2R and exacerbates high-fat induced obesity in adulthood.

研究代表者
山崎 聡（Yamazaki, Satoru）
琉球大学・医学（系）研究科（研究院）・客員研究員

研究者番号：50622792
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は幼若期のニコチン暴露が成獣期の食行動や報酬系に及ぼす影響を検討した。4週齢C57BL/6J雄性マウスに浸透圧ポンプを装着しニコチンを2週間投与した。9週齢までは通常餌、10週齢から高脂肪餌を与え体重、摂餌量を評価した。成獣期ニコチン暴露モデルには8週齢マウスにニコチンを2週間投与した。幼若期ニコチン暴露群では対照の生食群と比べて成獣期の高脂肪餌下の体重、摂餌量、血糖値が増加し線条体のD2RのmRNAや蛋白発現が低下していた。一方、成獣期ニコチン暴露モデルではこれらの変化は観察されなかった。幼若期のニコチン暴露は報酬系機能分子の発現量を変化させ成獣期の高脂肪餌性肥満を増悪させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

受動喫煙に曝された小児は成長期に肥満を来しやすいことが報告されており（厚生労働省 21世紀 出生児横断調査特別報告2017）、幼若期の環境因子と成人期の肥満症リスクの関連性を解明するライフコース研究が注目されている。本研究の結果から幼若期のニコチン暴露が報酬系機能分子群の発現レベルを変化させ成獣期の高脂肪食性肥満を増悪させる可能性が示唆された。本研究成果を基に幼若期の環境が成人期の生活習慣病のリスクを高める新規脳内分子機構が解明されれば生活習慣病の発症予防や治療に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In current study, we investigated the effects of nicotine exposure (NE) in early childhood on eating behavior and reward system in adulthood. As a model of NE during early childhood, C57BL / 6J male mice at 4 weeks old were implanted with an osmotic pump and administered nicotine for 2 weeks. Mice were fed a normal diet up to 9 weeks of age and a high-fat diet (HFD) from 10 weeks of age. As a model of NE during the adulthood, mice were administered nicotine between 8 and 10 weeks of age. In mice exposed nicotine during early childhood, body weight, food intake and blood glucose level under HFD during adulthood had significantly increased, and the mRNA and protein expression levels of striatal D2R, a pivotal regulator of the reward system resulting hedonic overeating, were significantly decreased. In adult NE model, these changes were not observed. In conclusion, NE in early childhood attenuated the expression level of striatal D2R and exacerbated high-fat induced obesity in adulthood.

研究分野：生活習慣病

キーワード：肥満 ニコチン

1. 研究開始当初の背景

(1). 21世紀出生児縦断調査特別報告(H29年、厚生労働省)において受動喫煙に曝された児では成長発達時に男児・女児ともに肥満を来しやすいことが報告された。さらに胎児期に母が喫煙していた児では幼児期や思春期に肥満を来しやすいことが知られており(Marius W et al. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2003, Goldani M.Z. et al. Braz J Med Biol Res 2007)、幼若期のニコチン暴露と成人期の肥満症リスクの関連性を解明するライフコース研究が注目されている。

(2). これまでの基礎的研究から幼若期のニコチン暴露が脳内報酬系の失調を介して飲酒量を増加させること、動物性脂肪が報酬系の2型ドパミン受容体遺伝子(D2R)のエピゲノムを介して動物性脂肪依存を来すことが明らかとなっている(Thomas AM et al. Cell Rep 2018, Kozuka C et al. Diabetologia 2017)。機能的MRIを用いた臨床研究では肥満者の脳ではD2Rの発現低下を伴って食後の報酬系の活性化が减弱しており、報酬系の調節不全は体重増加の予測因子となる可能性が示唆されている(Stice E et al. J Neurosci 2010)。これらを踏まえ本研究では幼弱期のニコチン暴露は報酬系に作用して青年期以降の肥満を誘導する可能性に着目した。

(3). 受動喫煙に晒された幼児がその後肥満になりやすい要因として幼児の家庭環境(食習慣、健康への意識レベルの低さ、教育水準の低さ)が挙げられている。しかしながらその他の要因として幼弱期のニコチン暴露が成獣期の食行動や報酬系に及ぼす影響についての検討は過去にみられず不明な点が多い。

2. 研究の目的

(1). 本研究は幼若期マウスに対するニコチン暴露が成獣期の食行動や報酬系機能に及ぼす影響を検討した。

3. 研究の方法

(1). 幼弱ニコチン暴露モデルとして4週齢のC57BL/6J雄性マウスに浸透圧ポンプを装着し、幼弱期に継続的に2週間ニコチンを強制暴露投与する。ニコチンに暴露していない対照群として、4週齢のC57BL/6J雄性マウスに浸透圧ポンプを装着し2週間、生理食塩水を投与した。その後10週齢から高脂肪餌を摂餌させ体重、摂餌量を評価した。

(2). 高脂肪餌飼育後の脳検体を採取し脳報酬系の機能分子である線条体のD2RのmRNA発現量およびタンパク発現量を評価した。

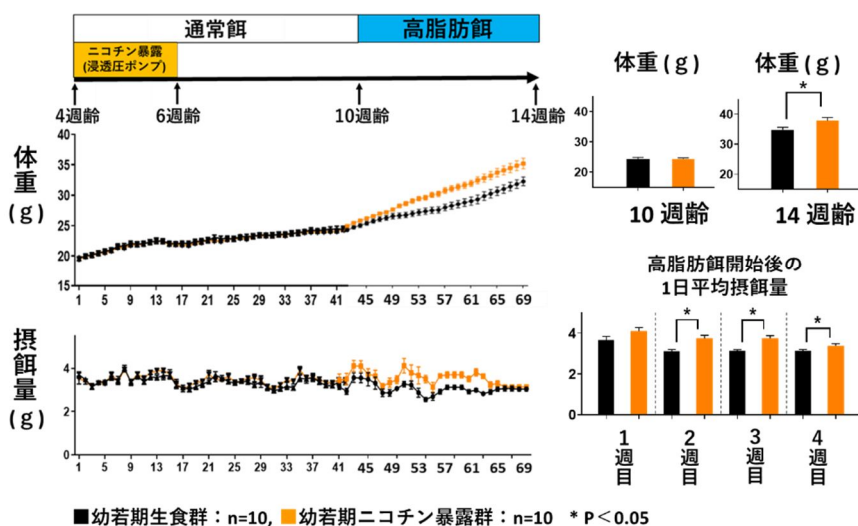
(3). 成獣期ニコチン暴露モデルとして、8週齢のC57BL/6J雄性マウスに浸透圧ポンプを装着しニコチンもしくは生食2週間投与した。その後14週齢から高脂肪餌を摂餌させ体重、摂餌量を評価した。

4. 研究成果

(1). 幼弱期ニコチン暴露が成獣後の高脂肪餌飼育下における摂餌量と体重に及ぼす影響

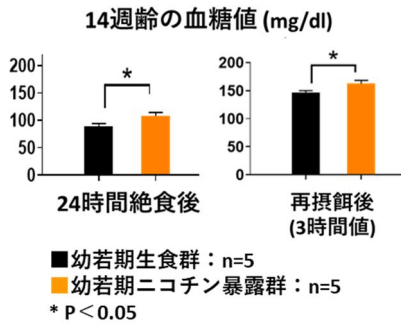
幼若期ニコチン暴露群では対照の生食群と比べて成獣期の高脂肪餌飼育下の体重、摂餌量が増加した(Figure 1)。

Figure 1



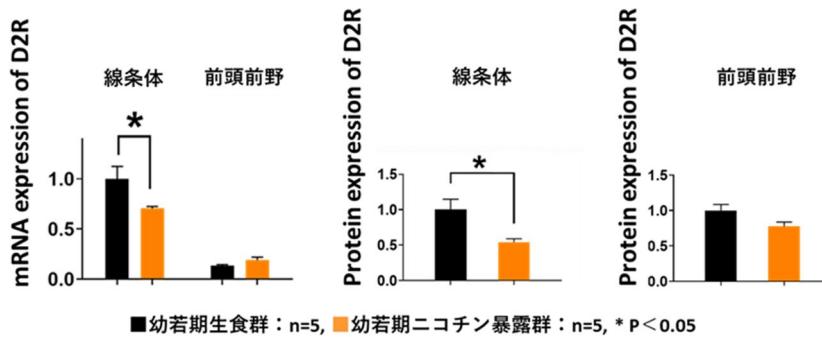
(2). 幼弱期ニコチン暴露が高脂肪餌飼育下における血糖値に及ぼす影響
 幼若期ニコチン暴露群では対照の生食群と比べて成獣期の高脂肪餌飼育下の空腹時及び再摂餌後の血糖値が上昇した (Figure 2)。

Figure 2



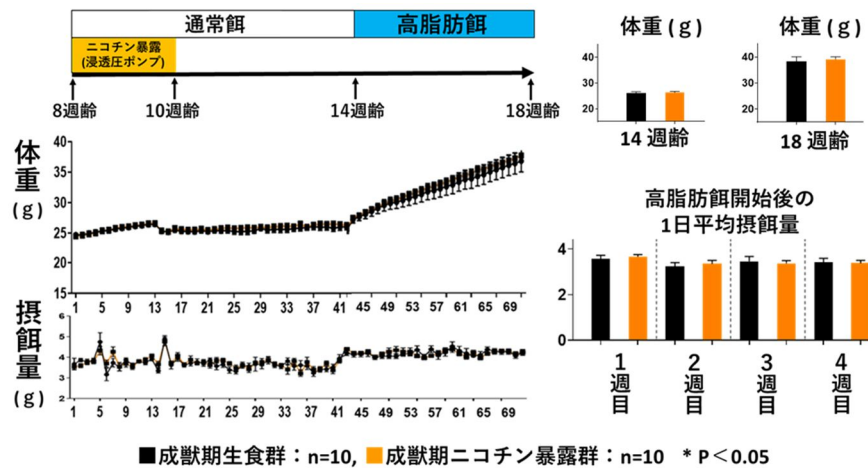
(3). 幼弱期ニコチン暴露が高脂肪餌飼育下における線条体 D2R の mRNA 発現量と蛋白発現量に及ぼす影響
 幼若期ニコチン暴露群では対照の生食群と比べて成獣期の高脂肪餌飼育後の線条体における D2R の mRNA 発現量や蛋白発現量が低下していた (Figure 3)。

Figure 3



(4). 成獣期ニコチン暴露が高脂肪餌飼育下の摂餌量と体重に及ぼす影響
 成獣期にニコチンに曝されたマウスでは対照の生食群と比べて高脂肪餌下における摂餌量と体重に違いは観察されなかった (Figure 4)。

Figure 4



これらの結果から幼若期のニコチン暴露が報酬系機能分子群の発現レベルを変化させ成獣期の高脂肪食性肥満を増悪させることが示唆された。本研究は幼若期の環境が成人期の生活習慣病のリスクを高める新規脳内分子機構として注目される。本研究成果を基に幼若期の環境が成人期の生活習慣病のリスクを高める新たな機序が解明されれば生活習慣病の発症予防及び治療戦略の構築に大きく貢献することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山崎 聡
2. 発表標題 小児期の環境因子が生活習慣病のリスクを高める新規メカニズムの解明：若年期ニコチン暴露がもたらす成獣期マウスの食行動異常・肥満症の新規脳内分子メカニズム
3. 学会等名 第27回 西日本肥満研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 聡
2. 発表標題 幼若期の生活習慣によって決定される成人期肥満のマウス病態モデルの確立と脳内分子機構の解明
3. 学会等名 第40回 日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 聡
2. 発表標題 幼若期の短期間ニコチン暴露によって誘導される成獣期肥満の病態モデルマウスの樹立と脳内分子機構の解明
3. 学会等名 第34回 日本糖尿病・肥満動物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 聡
2. 発表標題 幼若期の短期間ニコチン暴露によって誘導される成獣期肥満の病態モデルマウスの樹立と脳内分子機構の解明
3. 学会等名 第93回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 受動喫煙に起因する小児肥満の予防又は治療剤	発明者 島袋充生	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-165406	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------