

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591490

研究課題名（和文）：未分化増殖細胞が摂食行動と体重に与える影響の解析

研究課題名（英文）：The effects of immature cells in the hypothalamus on food intake and weight gain

研究代表者：井上 雄一郎（INOUE YUICHIROU）
奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：40326343

研究成果の概要（和文）：

統合失調症の治療薬である非定型抗精神病薬は有用であるが、同時に体重増加などの副作用が多く報告されている。我々はオランザピンによる体重増加の機序を、視床下部と脂肪組織での未分化細胞の増殖という点に注目し研究を行った。

結果、オランザピンは視床下部における前駆細胞を含むオリゴデンドロサイト系譜細胞を増加させた。またその一部はガラニンを発現していた。

オランザピンはガラニンを発現している未分化増殖細胞を増加させ、体重増加に寄与している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Weight gain is increasingly recognized as an unwanted side effect of atypical antipsychotic drugs. To explore the mechanisms underlying this side effect, we examined the effects of olanzapine, an atypical antipsychotic drug, on cellular proliferation and differentiation in the adult mouse hypothalamus.

We found that the treatment increased BrdU-incorporating cell numbers in the hypothalamus, while the same regimen with haloperidol or control had little effect on cellular proliferation. Double-labeling immunohistochemistry revealed that the majority of the BrdU-positive cells were also Olig2- or APC- positive, indicating that oligodendrocyte-lineage cells were generated in response to olanzapine treatment.

These findings suggest a possible link between gliogenesis in the hypothalamus and weight gain following olanzapine treatment

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：①オランザピン ②体重増加 ③ガラニン ④脂肪細胞 ⑤Olig2

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の治療薬である非定型抗精神病薬の有用性は確かであるが、同時に体重増加などの副作用に苦しんでいる患者が多数いることも確かである。特にオランザピン、クロザピンの服薬中に体重増加がみられるとの報告が多く、このことは服薬コンプライアンスを著しく低下させる要因となっている。この体重増加の機序については、ヒスタミン受容体やセロトニン受容体への作用によるものであると考えられているが、依然として不明な点が多い。

そこで我々は日本国内で使用されているオランザピンによる体重増加の機序を、視床下部と脂肪組織でのガラニン発現未分化細胞の増殖という点に注目して研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究は、オランザピンによる食欲増加、体重増加についての関わりを、これまでの薬理的なアプローチとは異なる解剖学的なアプローチにより研究するものであり、ガラニンを発現する増殖性の前駆細胞の重要性を明らかにすることで、精神医療に加えて、成人病、メタボリック症候群などの予防にも寄与することを目的としている。

3. 研究の方法

10週齢のC57BL/6Jマウスにオランザピンを20%ショ糖含有粉末餌に混合したものと、含有しない20%ショ糖含有粉末餌をそれぞれ56日間摂食させ、各週の体重と総食餌摂取量を記録する。56日目に脳を摘出し生化学的解析および免疫組織学的解析を行う。

また、未分化増殖細胞を増加させるために、Alzet持続注入ポンプを用いて、Ara-Cを側脳室内へ2週間持続投与し、その後bromodeoxyuridine (BrdU)を2週間経口投与して脳、腹腔内脂肪を採取する。

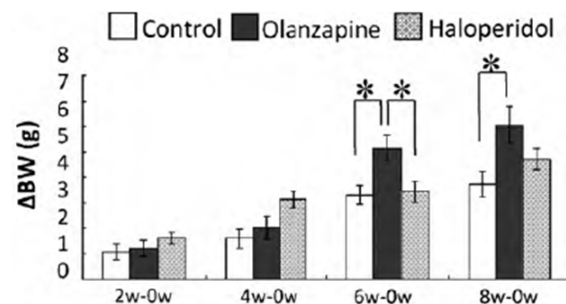
免疫染色法により、視床下部のBrdU陽性細胞数、Olig2陽性細胞数、それらの二重陽性細胞数をカウントし、また、脂肪組織のBrdU陽性細胞数、Olig2陽性細胞数、それらの二重陽性細胞数をカウントし、視床下部、脂肪組織それぞれの新生オリゴデンドロサイト前駆細胞数、新生脂肪細胞前駆細胞数を解析する。そして、in situ hybridization法により、それらの細胞がガラニン mRNAを発現し

ているか否かを確認する。また、免疫染色によりガラニン受容体の分布を確認する。脂肪組織については成熟脂肪細胞の体積を解析する。生化学的には視床下部、脂肪組織でのガラニンの発現量やそれに関わるレプチンの発現量を測定する。

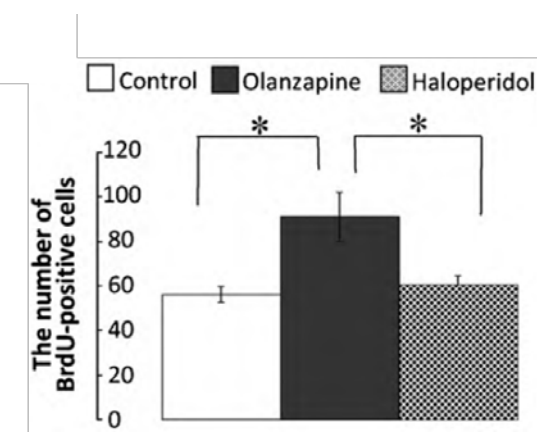
4. 研究成果

(1)

オランザピンはマウスモデルにおいても体重増加を引き起こし(図①)、視床下部における細胞増殖を伴い(図②)、それらはオリゴデンドロサイト系譜細胞であった。



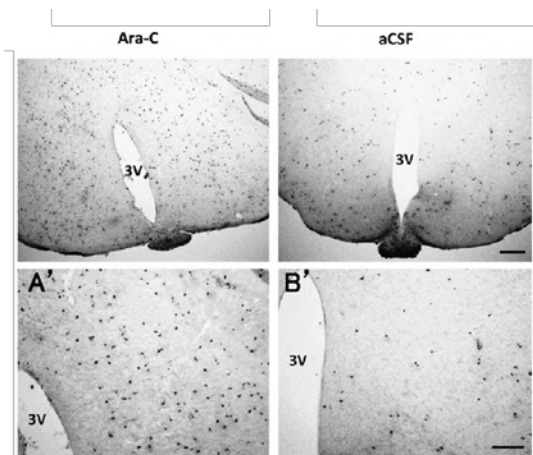
図① (体重変化の経過)



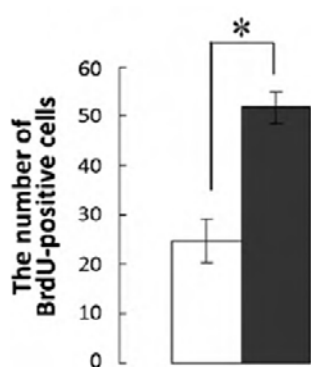
図② (視床下部における BrdU 陽性細胞数)

(2)

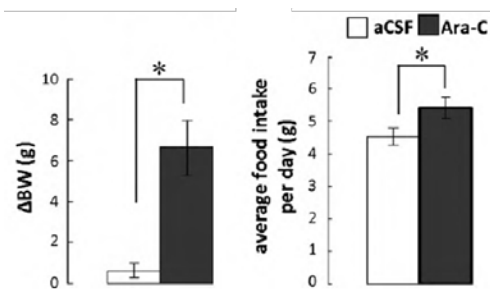
次に、Ara-C 投与後の視床下部の増殖細胞数 (BrdU 陽性細胞) を調べたところ有意に増加しており (図③・④)、体重及び摂食量も増加していた (図⑤)。



図③ (視床下部における BrdU 陽性細胞)



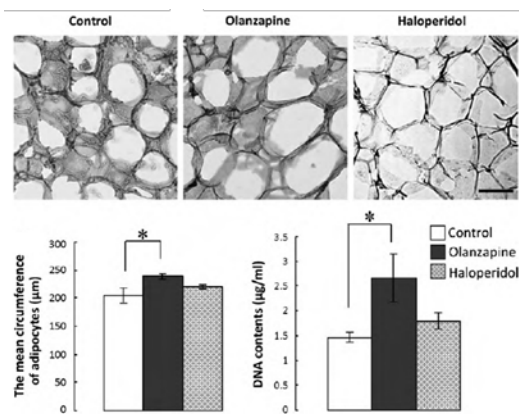
図④ (視床下部における BrdU 陽性細胞数)



図⑤ (Ara-C 投与後の体重変化及び摂食量)

(3)

また、オランザピン投与モデルにおいて腹腔内脂肪について検討したところ、オランザピン投与群は脂肪細胞の大きさ及び数が増加していた (図⑥)。



図⑥ (脂肪細胞の周囲長と DNA 量)

(4)

Ara-C 投与後マウスにおける視床下部のマイクロアレイを行ったが、摂食に関するシグナルに有意なものはみられなかった。増殖細胞を特定して収集してくる工夫が必要かと考えられた。

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)

① Olanzapine increases cell mitotic activity and oligodendrocyte-lineage cells in the hypothalamus.

Takahira Yamauchi, Kouko Tatsumi, Manabu Makinodan, Souhei Kimoto, Michihiro Toritsuka, Hiroaki Okuda, Toshifumi Kishimoto, Akio Wanaka
Neurochemistry International 57:565-571, 2010.

査読有

[学会発表] (計 3 件)

① 第 2 回アジア神経精神薬理学会 (AsCNP) (2011/9/23~24, 韓国・ソウル)

Olanzapine increases cell mitotic activity and oligodendrocyte-lineage cells in the hypothalamus
発表者：山内崇平

(3)連携研究者：なし

② NEUROSCIENCE 2010 (2010/11/13～17, アメリカ・San Diego)
Olanzapine treatment induces Olig2-positive cell proliferation in the hypothalamus with weight gain and enlarged fat tissues
発表者：山内崇平

③ 第 33 回日本神経科学大会 (2010/9/2～4, 日本・Kobe)
Olanzapine treatment induces Olig2-positive cell proliferation in the hypothalamus with weight gain and enlarged fat tissues
発表者：山内崇平

6. 研究組織

(1)研究代表者：

井上 雄一郎 (INOUE YUICHIROU)
奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：4 0 3 2 6 3 4 3

牧之段 学 (MAKINODAN MANABU)
奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：0 0 5 1 0 1 8 2

(2)研究分担者：

定松 美幸 (SADAMATSU MIYUKI)
奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：9 0 2 5 2 3 8 7

牧之段 学 (MAKINODAN MANABU)
奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：0 0 5 1 0 1 8 2

山内 崇平 (YAMAUCHI TAKAHIRA)
奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：2 0 5 5 0 8 1 7