

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07261

研究課題名(和文) 島皮質と食欲関連視床下部神経細胞群による摂食行動調節機構の解析

研究課題名(英文) Examination of the hypothalamus and insular neurons as part of the eating regulation systems.

研究代表者

楠本 郁恵 (Kusumoto, Ikue)

鹿児島大学・医歯学域医学系・助教

研究者番号：80724757

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：私たち誰もが持つ「食べたい」という欲望は、脳の中の神経回路によって形成されると考えられるが、その具体的な神経回路やメカニズムについては、まだ理解が乏しい。本研究では、これまでの研究で、摂食行動の調節に関与していることが示されている視床下部と、食べる意欲に関与することが示唆されている島皮質の神経細胞の活動が、動物が餌を予測し期待する状態になったときにどのような変化をするのかを組織学的に調べ、それらの相関した活動増加が観察されることを明らかにした。また、動物は、餌を予測するようになるまでには何回かの繰り返した訓練を必要とするが、訓練を経るにしたがって活動が増強されることが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

摂食行動は、私たちが生きていくために適切に制御され継続される必要がある行動であるが、その行動を押し上げる意欲の重要性は、これまで注目されることが少なかった。本研究では、意欲が生じる神経メカニズムの解明につなげることを目標に、食べる意欲が高まっている瞬間をターゲットとし、主に組織学的に脳内の神経活動の変動を調べ、その性質を明らかにした。本研究で明らかにした、島皮質と視床下部の相関した神経活動は、今後、食欲の研究を進めていくにあたり、重要な研究対象であることを示すことができたと考えている。

研究成果の概要(英文)：It is widely believed that the desire to eat, inherent in all individuals, is shaped by neuronal circuits. However, the precise neuronal pathways and mechanisms underlying desire remain poorly understood. It has been known that the hypothalamus plays an important role in regulating eating behavior, and the insular cortex has been suggested to be involved in appetitive motivation. In this study, we have elucidated that correlated increases in both hypothalamus and insular cortex activities were observed during the food anticipatory period. Furthermore, animals require several repeated training sessions before they become able to predict food, and it has been confirmed that activity in these brain areas is enhanced as they undergo training.

研究分野：Neuroscience

キーワード：Insular cortex Hypothalamus Appetite Food

1. 研究開始当初の背景

私たちの誰もが持つ「食べたい」という欲望は、脳の中の神経回路によって形成されると考えられるが、その具体的な回路やメカニズムについてはまだ不明な点が多く残されている。私たちは、これまで大脳皮質の一領域である島皮質による食欲の形成に着目し研究を続けてきており、少なくとも、食べ物を求める行動反応の表出には、島皮質の神経活動が重要であることを見出し報告した (Kusumoto-Yoshida et al., 2015)。それでは、島皮質の神経活動はどのような神経入力により決定されているのだろうか？私たちは、これまで世界中で行われてきた摂食調節に関する研究の中でも、視床下部にあるオレキシンニューロンの活動と関連があるのではないかと考えた。しかし、これまでに、島皮質とオレキシンニューロンの神経活動の関連について詳細に調べられた研究は少なく、私たちは、特に、動物たちが餌を求めている時間帯の神経活動に着目し、オレキシンニューロンの活動と島皮質ニューロンの活動を比較することから研究を始めることにした。

2. 研究の目的

「食べたい」という欲望を形成する脳の中の神経回路の実態に迫るため、実験動物を用い、動物が餌がもらえることを予測している(「食べたい」という欲望が生じていると期待される)と考えられる時間帯のオレキシンニューロンの活動と島皮質ニューロンの活動の関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物としては、C57BL/6 を用い、1 週間、個別飼育に慣らす期間を設けた。飼育環境は、am7:00 に室内照明 on、pm7:00 に室内照明 off とし、室内の温湿度は適切な値になるよう管理した。この飼育環境下で、間欠的給餌法を用いることで、マウスが給餌時間前に餌予測行動を提示するように訓練した。本研究で用いた間欠的給餌法は、1 日 24 時間のうち、一定の 4 時間のみ給餌し、それ以外の時間帯は、水だけが自由に摂取できるというものである。室内照明が on になる am7:00 を ZT0 とすると、ZT4-8 の期間を給餌時間として設定した (図 1)。個別飼育に十分慣れたマウスを、ZT4-8 のみ給餌する間欠的給餌法で飼育した。給餌を予測する行動を観察するため、それぞれの飼育ケージには赤外線センサーを取り付け、摂食量とマウスの体重は毎日実験者が測定した。

オレキシンニューロンと島皮質ニューロンの神経活動は、c-Fos の発現を免疫染色で可視化し、組織学的に観察した。「食べたい」という欲望が生じている時間帯の神経活動を見るため、餌予測行動を起こし始めてから 2 時間後に灌流固定を行い、取り出した脳組織を用いた。

4. 研究成果

本研究で「食べたい」欲望の指標として用いている餌予測行動は、給餌時間直前の 2 時間でよく観察された (図 2 - 1)。また、この餌予測行動は、間欠的給餌を始めた後数日のうちに表出されることも確認できた (図 2 - 2)。オレキシンニューロンは、間欠的給餌の開始 1 日目 (絶食開始 15 時間後)でも、給餌制限なし群に比べて c-Fos 陽性になっている数が増加していたものの、さらなる 7 日間の間欠的給餌の継続により、c-Fos 陽性細胞数の増加が観察された (図 3)。島皮質でも、間欠的給餌開始 1 日目から c-Fos 陽性細胞の増加が観察されたが、間欠的給餌の継続により、15 日目まで c-Fos 陽性細胞の増加が続いていることを示唆するデータが得られた。これらの結果から、オレキシンニューロンも、島皮質ニューロン (前後軸の中心部)も、餌予測行動を表出している時間帯に活性化しているものが多くあることが明らかになった一方で、餌予測行動を獲得し、維持する、間欠的給餌の継続中の挙動は、オレキシンニューロン群と島皮質中心部ニューロン群で必ずしも一致しないことも分かった。

図 1 間欠的給餌法のスケジュール

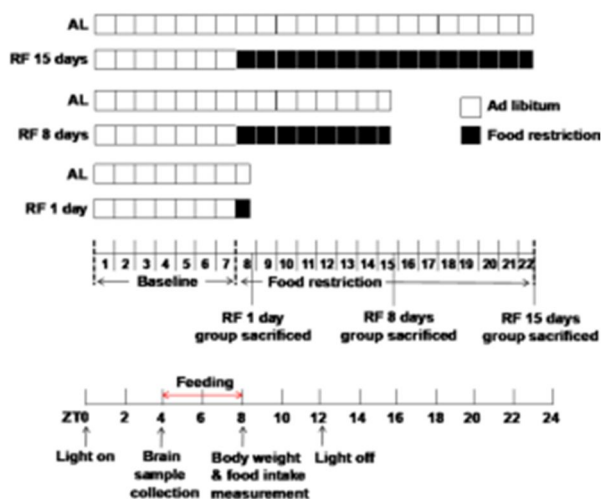


図 2-1 マウスの行動の日内変動の中で見る 餌予測行動と、2-2 餌予測行動の獲得

AL n=10
RF n=10

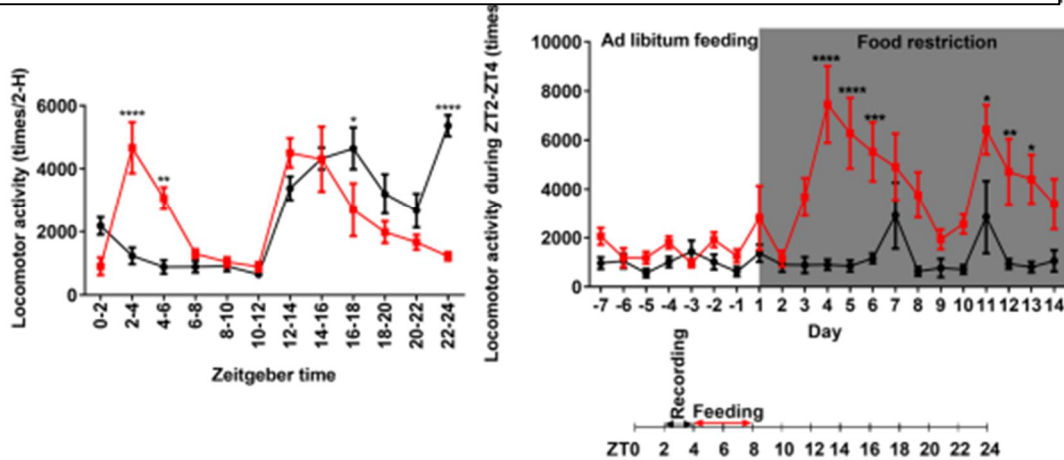


図 3 間欠的給餌日数によるオレキシニューロンにおける c-Fos 陽性細胞の割合の変動

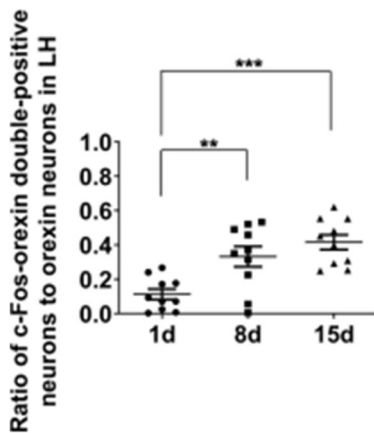
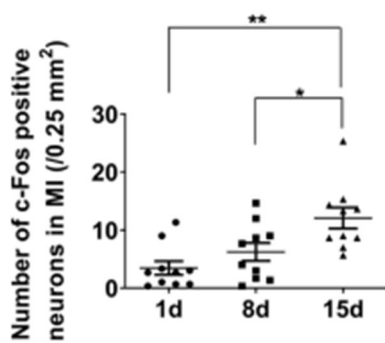


図 4 間欠的給餌日数による島皮質中心部ニューロンにおける c-Fos 陽性細胞の割合の変動



私たちが行ってきているこれまでの研究で、オレキシニューロンが島皮質に直接投射していること、オレキシニューロンの活性化が島皮質ニューロンの活性化を引き起こすことは確認しているが、今回得られたデータは、餌予測行動の表出時に活性化されている島皮質ニューロンは、オレキシニューロンのみの影響で活性化しているのではないことが示唆された。また、本報告書ではデータを割愛しているが、オレキシニューロンだけでなく、そのほかの視床下部ニューロンの活性化も餌予測行動中に観察されている。このこと

から、私たちが今回観察した視床下部内に存在するオレキシニン以外の物質を産生する複数種のニューロンについても、餌予測中の挙動を調べ、島皮質への影響を検討する価値があるものと考えられる。

参考文献

Ma, Jihao, Sakurako Yanase, Lisa Udagawa, Tomoyuki Kuwaki, and Ikue Kusumoto-Yoshida. "Activation of Neurons in the Insular Cortex and Lateral Hypothalamus during Food Anticipatory Period Caused by Food Restriction in Mice." *The Journal of Physiological Sciences* 73, no. 1 (December 8, 2023): 34

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawashima Shigetaka, Lou Fan, Kusumoto-Yoshida Ikue, Hao Liying, Kuwaki Tomoyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Activation of the rostral nucleus accumbens shell by optogenetics induces cataplexy-like behavior in orexin neuron-ablated mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2546-2546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-29488-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ikue Kusumoto
2. 発表標題 Cortical and hypothalamic cooperation in the control of appetite
3. 学会等名 第100回生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ma Jihao, Sakurako Yanase, Lisa Udagawa, Tomoyuki Kuwaki and Ikue Kusumoto-Yoshida
2. 発表標題 Activation of insular cortex and lateral hypothalamus caused by food restriction in mice during food anticipatory period
3. 学会等名 第99回日本生理学会
4. 発表年 2022年

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

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