

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：37104

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20902

研究課題名（和文）高嗜好性食品への嗜癖が生じるメカニズムの解明：依存性薬物との違いに着目して

研究課題名（英文）Study on the mechanism of addiction formation for highly palatable foods:
Focusing on differences from addictive drugs

研究代表者

中村 祐樹（Nakamura, Yuki）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：90446104

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：高嗜好性食品への嗜癖は、薬物依存と同じメカニズムが存在すると考えられているが、両者の類似点、相違点の詳細は明らかでない部分が多い。そこで、高スクロース餌へ嗜癖を形成したマウスとコカインを連続投与されたマウスの線条体の各ニューロン（D1ニューロン、D2ニューロン）における長期的な遺伝子発現変化を解析し、両者を比較した。その結果、高スクロース餌への嗜癖マウスのみで、線条体D2ニューロンにおいて長期的に発現が変動している遺伝子を複数同定した。同定された遺伝子は、高嗜好性食品への嗜癖の形成でのみ重要な役割を果たしていることが示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同定した遺伝子の、高嗜好性食品への嗜癖形成における役割を解析することで、高嗜好性食品への嗜癖と薬物依存との違いを明らかにできる。さらにこれらの遺伝子をターゲットとした薬物の開発を検討することで、高嗜好性食品への嗜癖形成を阻害する肥満予防薬の開発へとつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Addiction to highly palatable foods is thought to have the same mechanism as drug addiction, but the details of the similarities and differences between the two remain unclear. We analyzed long-term gene expression changes in each neuron (D1 neuron, D2 neuron) of the striatum of mice that developed high sucrose food addiction and mice that were repeatedly administered cocaine, and compared the two. As a result, we identified several genes whose expression was long-lasting changed in striatal D2 neurons only in high-sucrose food addiction mice. It indicates that the identified genes play an important role only in the formation of addiction to highly palatable food, but not drugs.

研究分野：神経薬理学

キーワード：ドーパミン 線条体 嗜癖

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年急増している肥満は生活習慣病をはじめとした数多くの疾患のもととなるため予防が必要である。肥満の原因の一つに、糖質を好むなどといった食嗜好の問題がある。糖質などの“甘み”の報酬効果は強烈で、ラットではコカインよりむしろスクロースをより強く好むことが報告されている (Lenoir et al., PLoS One, 2007)。高嗜好食品への嗜癖は薬物依存と共通のメカニズムが存在すると考えられており (Kenny et al., Nat Rev Neurosci, 2011)、実際に高嗜好食品を摂取すると、依存性薬物と同様に線条体のドーパミン (DA) 濃度が上昇する。しかし、高嗜好食品への嗜癖が形成された時に、線条体ニューロンの遺伝子発現、線条体の DA 動態、線条体ニューロン樹状突起スパインの形態がどのように変化しているのか、その詳細は明らかでない。

そこで我々は (1) 細胞型特異的に mRNA を回収することのできる TRAP 法を用いた、コカイン連続投与や高嗜好性食品の過剰摂取により発現が長期的に変化する遺伝子の同定 (2) 線条体におけるドーパミン・アセチルコリン濃度の経時的变化の解析 (3) ゴルジ染色法による樹状突起スパイン形態の解析、を行うことで高嗜好性食品への嗜癖や薬物への依存が形成されるメカニズムを明らかにしようと考えた。

本研究では、高スクロース餌を過剰に摂取するようになったマウスの線条体ニューロンでの遺伝子発現、線条体ドーパミン濃度の経時的な変化、線条体ニューロンの樹状突起スパインの形態変化などを解析した。その結果をコカイン連続投与時の結果と比較し、共通の変化やそれぞれに特異的な変化を明らかにした。今後は、高スクロース食品への嗜癖形成の原因となる遺伝子を明らかにし、高嗜好性食品への嗜癖や肥満の改善につなげたいと考えている。

2. 研究の目的

本研究の目的は高嗜好性食品への嗜癖と薬物依存とのメカニズムは同じなのか、あるいは異なるのか？異なるものがあるとするれば、それはどのようなものなのかを、線条体ニューロンの遺伝子発現、ドーパミン濃度の経時的变化、線条体ニューロンの樹状突起スパインの形態変化を調べることで明らかとし、その結果をそれぞれの病態に対する治療薬の開発へと応用したい。

3. 研究の方法

(1) コカイン連続投与マウスの作製

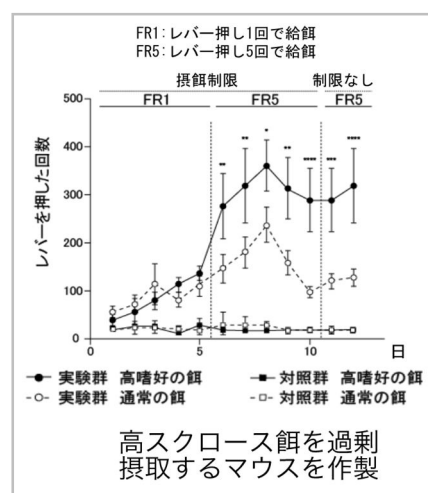
コカイン 20mg/kg を 7 日間連続でマウスに皮下注射にて投与した。

(2) 高スクロース餌に対し嗜癖を形成するマウスの作製

マウスは実験群と対照群とに分けられ、毎日 1 時間、レバーのついたボックスに入れられる。実験群では必要回数のレバー押しで餌が供給され、対照群では、レバー押しと餌との関連はない。最初の 5 日間は、餌を得るために必要なレバー押しは 1 回 (fixed ratio1:FR1) で、次の 5 日間は、5 回 (FR5) に増やされる。この 2 ステップの間 (10 日間) は実験以外の時間の摂餌が制限されるが、その後の 2 日間は自由に餌を摂取できる。自由摂餌後も、高嗜好餌群では、通常餌群より多く餌を摂取し続ける。

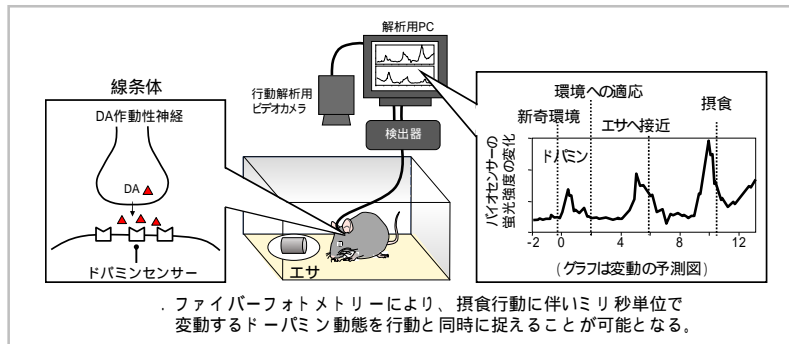
(3) 線条体の細胞型特異的な遺伝子発現解析

細胞型特異的な mRNA を回収することのできる TRAP (Translating ribosome affinity purification) 法 (Heiman et al., Cell, 2008) を用い、マウスの線条体の D1 ニューロン、D2 ニューロンそれぞれに特異的に発現している遺伝子を解析することができる。この手法を用いて、コントロールマウス、コカイン連続投与マウス、高スクロース餌嗜癖マウス、それぞれの D1 or D2 ニューロン特異的な遺伝子発現を解析し、その違いを比較検討した。



(4) 線条体ドーパミン濃度の経時的変化の解析

ファイバーフォトメトリーシステムを用いて高嗜好餌摂取後の線条体におけるドーパミンやアセチルコリンの動態を、ミリ秒単位で行動と比較しながらリアルタイムに測定した。



(5) 線条体ニューロンの樹状突起スパインの形態解析

ゴルジ染色法により、コカイン連続投与後や高スクロース餌への嗜癖形成後の、線条体ニューロンの樹状突起スパインの密度の変化を解析した。

4. 研究成果

(1) 線条体の各ニューロン特異的遺伝子発現の変化

我々は、細胞型特異的な mRNA を回収することのできる TRAP (Translating ribosome affinity purification) 法 (Heiman et al., Cell, 2008) を用い、マウスの線条体の D1 ニューロン、D2 ニューロンそれぞれに特異的に発現している遺伝子を明らかにしてきた (Montalban, Mol Psychiatry, 2022)。また、同様の手法を用いて、コカインの連続投与により発現が増減した遺伝子群を、D1 ニューロンで 136 個、D2 ニューロンで 72 個それぞれ同定している。同定した遺伝子には軸索の伸長やシナプス伝達に関与するものが多かった。さらに、高スクロース餌への嗜癖形成マウスにおいて線条体 D2 ニューロンにおいて長期的に発現が変化している遺伝子を複数同定した。以上の解析から、コカイン連続投与マウスと高スクロース餌への嗜癖形成マウスとで、共通に長期的な発現が変化する遺伝子群や、どちらかの病態特異的に変化する遺伝子群をいくつか同定することができた。今後は、同定した遺伝子の役割を検討していくことで、薬物依存と高嗜好性食品への嗜癖形成において共通の分子メカニズム、さらにはそれぞれで異なる分子メカニズムを明らかにし、治療薬開発へと繋げていきたい。

(2) 線条体におけるドーパミン・アセチルコリン濃度の経時的変化

ファイバーフォトメトリーシステムを用いて高嗜好餌摂取時の線条体におけるドーパミン動態を、ミリ秒単位で行動と比較しながらリアルタイムに測定した。高嗜好餌摂取時に線条体ドーパミン、アセチルコリンの変動を測定することができた。ドーパミン動態とアセチルコリン動態の関連性や、行動様式とドーパミン・アセチルコリン動態との関連性に関する研究は現在も継続中である。今後はさらに高スクロース餌への嗜癖形成時にドーパミン・アセチルコリン動態がどのように変化するのか、解析していく予定である。

(3) 線条体ニューロンの樹状突起スパインの形態変化

ゴルジ染色を用いて、コカイン連続投与や高スクロース餌の長期摂取により、線条体の樹状突起スパイン密度が有意に増加していることを確認した。

以上の結果より、コカイン連続投与マウス、高スクロール餌への嗜癖形成マウス、ともに線条体で長期的な遺伝子発現変化、樹状突起スパインの形態変化が生じていることが明らかとなった。さらに、両モデルマウスの結果を比較し、共通に変化している遺伝子群、それぞれの病態特異的に変化している遺伝子群を同定した。今後は同定した遺伝子群が、嗜癖食品への嗜癖形成や薬物依存形成においてどのような役割を果たしているかを明らかにし、それぞれの病態に共通、もしくは、特異的なメカニズムを明らかにしていく。さらに、同定された遺伝子をターゲットとした新たな治療薬開発への応用を目指す。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Montalban Enrica, Giralt Albert, Taing Lieng, Nakamura Yuki, Pelosi Assunta, Brown Mallory, de Pins Benoit, Valjent Emmanuel, Martin Miquel, Nairn Angus C., Greengard Paul, Flajolet Marc, Hervé Denis, Gambardella Nicolas, Roussarie Jean-Pierre, Girault Jean-Antoine	4. 巻 95
2. 論文標題 Operant Training for Highly Palatable Food Alters Translating Messenger RNA in Nucleus Accumbens D2 Neurons and Reveals a Modulatory Role of Ncdn	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 926 ~ 937
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopsych.2023.08.006	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村 祐樹、中村 有香里、Assunta Pelosi、Boucif Djemai、Clement Debacker、Jean-Antoine Girault、Denis Herve、釣木澤 朋和
2. 発表標題 片側パーキンソン病モデルマウスのL-ドーパ誘発性ジスキネジアにおける大脳 基底核-視床-大脳皮質ループの機能的変化
3. 学会等名 第25回 活性アミンに関するワークショップ
4. 発表年 2023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
---------	---------