

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591326

研究課題名(和文) 視床下部-報酬系-大脳辺縁系神経回路による摂食調節の解明と過食病態へのアプローチ

研究課題名(英文) Regulation of food intake by the hypothalamus-reward system-cerebral limbic system

研究代表者

勝浦 五郎 (Katsuura, Goro)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・特任講師

研究者番号：20401226

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：摂食は、主に視床下部で調節されているが、中脳辺縁系ドーパミン神経系の報酬系が関わっていることが示唆されている。そこで、マウスを用いて、正常食と高脂肪食群とで、絶食・再摂食による視床下部および報酬系での摂食調節因子および報酬系関連因子の遺伝子の発現変化を検討した。さらに、再摂食に及ぼすオピエート受容体アンタゴニストの作用を検討した。その結果、正常食群と比較して、高脂肪食群のマウスの視床下部での摂食調節神経ペプチドの遺伝子発現および側坐核と海馬での報酬系調節因子の遺伝子発現に変化が認められた。また、正常食群と比較して、高脂肪食摂取群ではオピエート受容体アンタゴニストに対する反応も異なっていた。

研究成果の概要(英文)：Food intake is considered to be controlled by the mesolimbic dopamine system(the reward system) as well as the hypothalamus. In this study, we observed the effects of high-fat diet on the food intake regulating factors in the hypothalamus and reward regulating factors in the nucleus accumbens in mice fed on control diet and high-fat diet following fasting and refeeding. Moreover, the effects of opiate receptor antagonists on refeeding in both groups of mice were examined. The expressions of the food intake regulating factors and the reward regulating factors in the mice fed on high-fat diet were significantly different from those in the mice fed on control diet. Moreover, the responses to opiate receptor antagonist in refeeding of the mice fed on high-fat diet were markedly different from those in the mice fed on control diet. These results indicate that feeding of high-fat diet may influence the mesolimbic dopamine system (the reward system) as well as the hypothalamus.

研究分野：神経薬理

キーワード：過食 肥満 報酬系 視床下部 オピエート

1. 研究開始当初の背景

近年の食生活ならびに生活様式の変化に伴って肥満者人口が世界的に急速に増加しつつある。肥満は過剰に摂取されたエネルギーが脂肪組織などに蓄積されて形成され、過食が主要な原因であると考えられている。摂食は、視床下部(ホメオスタティック調節系)に存在する複数の神経伝達物質によって制御されている。一方、アルコールおよびニコチンなどと同様に高脂肪食などの高エネルギー食(palatable food)は natural reward と考えられており、高エネルギー食の摂取が快楽刺激となり、薬物依存と共通した報酬系神経回路、つまり中脳辺縁系ドーパミン神経系の腹側被蓋野および側坐核によって調節されている可能性が推察されているが、詳細は明らかにされていない。さらに、このことは、食事制限などによる体重減少後のリバウンドに薬物の禁断症状と類似した報酬系の強化が影響を及ぼしている可能性が予測される。また、視床下部外側野の摂食亢進神経ペプチドである orexin および MCH 神経は腹側被蓋野および側坐核にそれぞれ投射している。また、室傍核の CRH 神経が腹側被蓋野に投射し、弓状核から α -MSH 神経が側坐核に投射している。報酬系の側坐核から視床下部外側野に 2 系統の GABA 神経系が投射している。このように、視床下部と報酬系には相互に調節する神経回路が存在する。さらに、報酬系の中脳辺縁系ドーパミン神経系には、大脳辺縁系(大脳皮質、海馬、扁桃体からグルタミン酸神経系が投射している。このように、摂食はホメオスタティック調節系(視床下部)報酬系 大脳辺縁系によって調節されていると考えられる。我々は、肥満と中枢神経系の機能異常について、疫学調査で報告されている肥満とうつ状態および学習記憶障害との関連について検討し、肥満モデル動物で海馬でのレプチン作用の減弱でうつ状態が強くなること、さらに、海馬と扁桃体で調節されている恐怖条件付け学習記憶の障害と神経可塑性に関連する因子の遺伝子発現変化を明らかにした。これらのことから肥満には高次中枢神経系の異常を伴っていると考えられる。

2. 研究の目的

摂食は、薬物依存による快楽刺激と共通した報酬系(中脳辺縁系ドーパミン神経系)によって調節されていると考えられているが、その調節機構は不明である。そこで、肥満モデル動物を用いて視床下部-報酬系-大脳辺縁系神経回路による摂食調節機構を解析し、この神経回路の機能異常と過食ならびにリバウンドとの関係を明らかにし、新規抗肥満薬の創薬研究に繋がる基盤的情報を見出す。

3. 研究の方法

(1) 絶食-再摂食による遺伝子変化

オス C57BL/6J マウスに、正常食あるいは 60%

高脂肪食を 2 週間摂取させて、48 時間絶食、さらに 4 時間再摂食させた時の、視床下部、側坐核、海馬、大脳皮質での、摂食調節関連因子および報酬系調節関連因子の遺伝子発現を検討した。

(2) 絶食-再摂食によるオピオイド受容体アンタゴニストの検討

マウスを 48 時間絶食、側脳室内に オピオイド受容体アンタゴニスト(norbinaltorphimine)および μ オピオイド受容体アンタゴニスト(μ -funaltrexamine hydrochloride)を投与し、4 時間の再摂食量を測定した。

(3) 側坐核および視床下部に高濃度存在する natriuretic peptide receptor-B (NPR-B) の脳特異的ノックダウンマウスを用いて、60%高脂肪食摂取による肥満病態の形成について検討した。

4. 研究成果

(1) 絶食-再摂食による遺伝子変化

(a) 高脂肪食を 2 週間摂取させると、体重および脂肪重量は、正常食群と比較して、有意に増加した。

(b) 48 時間絶食の再摂食量は、正常食群と比較して、高脂肪食群で約 3 倍の有意な増加が認められた。

(c) 視床下部での POMC mRNA の発現は、正常食群では絶食-再摂食により有意に減少したが、高脂肪食群では、その減少の程度が正常食群と比較して、有意に減弱していた。

(d) 視床下部での NPY mRNA の発現は、正常食群では絶食-再摂食により有意に増加したが、高脂肪食群では、全く増加が認められなかった。

(e) 視床下部での FosB mRNA の発現は、正常食群では絶食-再摂食により有意に減少したが、高脂肪食群では、その減少の程度が正常食群と比較して、有意に減弱していた。

(f) 側坐核の fosB mRNA 発現は、正常食群では再摂食によって著明に増加したが、高脂肪食群では、その発現増加の減弱が認められた。

(g) 海馬および扁桃体での FosB mRNA の発現は、正常食群では絶食後に有意な減少められたが、高脂肪食群ではその減少が認められなかった。

(2) 絶食-再摂食によるオピオイド受容体アンタゴニストの検討

(a) オピオイド受容体アンタゴニストの側脳室内投与で、正常食群と高脂肪食群の両方で有意な再摂食量の抑制が認められたが、高脂肪食群での反応は低下していた。

(b) μ オピオイド受容体アンタゴニスト μ オピオイド受容体アンタゴニストの側脳室内投与で、正常食群では再摂食量に影響は認められなかったが、高脂肪食群では有意な再摂食量の減少が認められた。

(3) natriuretic peptide receptor-B (NPR-B) の脳特異的ノックダウンマウスの解

析

高脂肪食摂取による体重の増加、脂肪重量の増加および肝臓での脂肪の蓄積が、コントロールマウスと比較して、ノックアウトマウスで軽減された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

- (1) Yamada-Goto N, Katsuura G, Ebihara K, Inuzuka M, Ochi Y, Yamashita Y, Kusakabe T, Yasoda A, Satoh-Asahara N, Ariyasu H, Hosoda K, Nakao K. Intracerebroventricular administration of C-type natriuretic peptide suppressed food intake via activation of the melanocortin system in mice. *Diabetes*, 62: 1500-1504, 2013. (査読あり)
- (2) Himeno A, Satoh-Asahara N, Usui T, Wada H, Tochiya M, Kono S, Yamada-Goto N, Katsuura G, Hasegawa K, Nakao K, Shimazu A. Salivary cortisol levels are associated with outcome of weight reduction therapy in obese Japanese patients. *Metabolism*, 61: 255-261, 2012. (査読あり)
- (3) Yamada-Goto N, Katsuura G, Ochi Y, Nakao K. An approach toward CNS dysfunction associated with metabolic syndrome; implication of leptin, which is a key molecule of obesity, in depression associated with obesity. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 32; 245-250, 2012. (査読なし)
- (4) Yamada-Goto N, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K, Nakao K. Impairment of fear-conditioning responses and changes of brain natriuretic factors in diet-induced obese mice. *J. Neuroendocrinol.*, 24: 1120-1125, 2012. (査読あり)

〔学会発表〕(計 10 件)

- (1) 山下唯、後藤(山田)伸子、勝浦五郎、越智ゆかり、有安宏之、金本巨哲、三浦晶子、海老原健、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和。第 87 回日本内分泌学会学術総会、2014 年 6 月 24 日~26 日、福岡市。
- (2) Yamashita Y, Yamada-Goto N, Katsuura G, Ochi Y, Miyazaki Y, Imayoshi I, Ariyasu H, Kanamoto N, Miura M, Yasoda A, Arai H, Ohinata K, Kageyama R, Nakao K. Brain NPR-B deficiency attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis in mice. *ENDO2013*, June 15 - 18 2013. San Francisco. USA
- (3) 後藤(山田)伸子、勝浦五郎、越智ゆかり、山下唯、海老原健、日下部徹、有安宏之、金本巨哲、三浦晶子、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和。第 85 回日

本内分泌学会学術総会、2012 年 4 月 19 日~21 日、名古屋市。

- (4) 野村英生、孫 徹、後藤(山田)伸子、勝浦五郎、野口倫生、富田努、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和。レプチン抵抗性早期誘導モデルマウスの腹内側核におけるレプチン反応性の検討。第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012 年 4 月 19 日~21 日、名古屋市。
- (5) 越智ゆかり、後藤(山田)伸子、勝浦五郎、山下唯、有安宏之、金本巨哲、三浦晶子、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和。急性ストレスによる報酬系に関わる神経核における fosB mRNA の発現変化。第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012 年 4 月 19 日~21 日、名古屋市。
- (6) 野村英生、孫徹、後藤(山田)伸子、勝浦五郎、野口倫生、富田努、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和。レプチン抵抗性早期誘導モデルマウスの腹内側核におけるレプチン反応性の検討。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会。2012 年 5 月 17 日~19 日、横浜市。
- (7) 野村英生、孫徹、後藤(山田)伸子、勝浦五郎、野口倫生、富田努、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和。レプチン抵抗性早期誘導モデルマウスの腹内側核におけるレプチン反応性の検討。第 33 回日本肥満学会、2012 年 10 月 11 日~12 日、京都市。
- (8) 佐々木洋介、浅原哲子、村中和哉、山蔭一、後藤(山田)伸子、勝浦五郎、中尾一和、島津章。高脂肪食誘発肥満モデルマウスにおける GLP-1 受容体のエネルギー代謝調節作用。第 33 回日本肥満学会、2012 年 10 月 11 日~12 日、京都市。
- (9) 後藤(山田)伸子、越智ゆかり、勝浦五郎、山下唯、有安宏之、浅原哲子、金本巨哲、海老原健、三浦晶子、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和。高脂肪食負荷による絶食後再摂食の反応とオピエイト受容体アンタゴニストの作用。第 33 回日本肥満学会、2012 年 10 月 11 日~12 日、京都市。
- (10) 山下唯、後藤(山田)伸子、勝浦五郎、越智ゆかり、有安宏之、金本巨哲、三浦晶子、海老原健、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和。脳特異的 GC-B 欠損マウスを用いた CNP/GC-B 系の中枢性エネルギー代謝調節に及ぼす作用の解析。第 33 回日本肥満学会、2012 年 10 月 11 日~12 日、京都市。

〔図書〕(計 3 件)

- (1) Katsuura G, Kawamura N, Nishida M, Amitani H, Asakawa A, Inui A. Obesity study: Animal models. Edited by Nobrega C. and Rodriguez-Lopez R. Published by Springer, DOI: 10.1007/978-3-319-12766-8. 2014. (査読なし)

- (2) 西田美由紀、勝浦五郎、河村菜実子、森永明倫、浅川明宏、乾明夫. 摂食調節機構と食行動. 臨床と基礎、91: 721-726、2014. (査読なし)
- (3) Yamada-Goto N, Katsuura G, Nakao K. Mental function and obesity. Functional brain mapping and the endeavor to understand the working brain. Edited by F. Signorelli and D. Chirchiglia. Published by InTech. 2013. (査読なし)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

勝浦 五郎 (KATSUURA Goro)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・心身内科・特任講師
研究者番号：20401226

(2) 研究分担者

山田 伸子 (YAMADA Nobuko)
慶応大学・医学部・助教
研究者番号：50400891

(3) 連携研究者

真鍋 俊也 (MANABE Toshiya)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：70251212

赤池 昭紀 (AKAIKE Akinori)
京都大学・大学院・薬学研究科・教授
研究者番号：80135558