



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	若齢および加齢マウスを用いた心理的ストレス負荷における摂食行動に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山田, ちひろ
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	乙第6992号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62142
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Chihiro_Yamada_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 山田 ちひろ

学 位 論 文 題 名

若齢および加齢マウスを用いた心理的ストレス負荷における摂食行動に関する研究

我々が社会活動において直面するストレスには環境変化によるものが少なくない。特に高齢化社会を迎え、高齢者の生活環境変化や家族・社会的ネットワークの欠如による孤独は、医療現場における精神的、身体的症候の訴えを増加へと導くかもしれない。ストレス性症候の中でも食欲といった本能的欲求の抑制は頻繁に見受けられる症状である。最近、これらストレスによる食欲の低下にセロトニン（5-HT）を介した食欲関連ペプチドの動態・機能的異常が密接に関与することが証明されてきている。しかしながら、高齢者における心理的なストレス負荷による食欲不振のメカニズムの解明や治療戦略策定は全く行われていない。加えて、ストレス反応性に性差が存在することが報告されてきているが、高齢者におけるそのような研究も全く行われていない。高齢者の心理的ストレス負荷による摂食抑制メカニズムの解明ならびにそれに対する性差の影響の解明を目的として、若齢ならびに加齢雌雄マウスにおける急性心理ストレス（新奇環境変化ストレス）ならびに継続的隔離飼育における摂食低下と食欲亢進ペプチドであるグレリンの関与について検討した。

6-10 週齢（若齢）ならびに 79 週齢以上（加齢）の C57B6 マウスを用いた。新奇環境変化ストレスは、1 週間程度 5 匹/ケージで馴化飼育したマウスを新しい個別飼育用ケージに移し、1 匹/ケージで飼育することによって惹起した。新奇環境に移すと同時に被験物質を投与し、経時的に摂食量ならびに血漿グレリン値を測定した。加えて、視床下部室傍核ならびに扁桃体における 5-HT_{2c} 受容体ならびに c-Fos 陽性細胞数をカウントした。同様に個別飼育を 2 週間継続した隔離飼育を負荷し、若齢と加齢マウスの摂食量、体重、血中ホルモン値、視床下部の摂食関連遺伝子発現を測定した。最後に、新奇環境変化ストレスマウスにおける性差のメカニズムの一端を明らかにするため、加齢マウスにエストロゲン受容体 α 作動薬(PPT)を投与し、摂食に与える影響を明確にした。さらに新奇環境変化ストレスを負荷し、アロマターゼ阻害薬（レトロゾール）投与による効果を検証した。合わせて PPT 投与による摂食抑制に対する 5-HT_{2c} 受容体拮抗薬(SB242084)の効果を検討した。

新奇環境変化ストレスに曝した若齢マウスの摂食量は低下し、対照マウスで見られる絶食時の血漿アシルグレリン値の増加が消失した。5-HT_{2B} 受容体拮抗作用とグレリン分泌促進作用を有する六君子湯は摂食量と血漿グレリン値の低下を有意に抑制した。また、5-HT_{2B} 受容体拮抗薬である SB215505 ならびに SB204741 はともに摂食量の低下を改善した。若齢雄マウスと比較して、加齢雄マウスではストレス負荷により血漿コルチコステロン値の亢進と

摂食量の顕著な低下が確認された。この摂食量低下に対し、5-HT_{2c} 受容体拮抗薬投与は有意な改善を示した。さらに、5-HT_{2c} 受容体作動薬 (CP-809101) 投与により、加齢雄マウスの摂食量低下が顕著に観察され、その一方で加齢雌マウスは、明らかに軽度であった。室傍核ならびに扁桃体の 5-HT_{2c} 受容体ならびに c-Fos 陽性細胞数はストレス負荷した加齢雄マウスで有意に増加し、雌マウスでは室傍核での増加は認められなかった。同時に、ストレス負荷した加齢雄マウスでは血漿アシルグレリン値の低下が観察され、外因性アシルグレリンの腹腔内投与ならびに六君子湯投与が摂食量低下を改善したが、加齢雌マウスでは変化が見られなかった。次に、継続的な隔離飼育による影響を検討した。若齢マウスは雄雌共に 2 週間の隔離飼育により、摂食量は有意に増加した。一方、加齢マウスではこの摂食増加が観察されなかった。また、隔離飼育マウスの体重増加率は若齢マウスで変化しなかったが、加齢マウスでは雌雄ともに低下あるいは低下傾向が観察された。若齢マウスは隔離飼育負荷により血中あるいは視床下部のグレリンが増加したのに対し、加齢マウスではその増加が減弱していた。加齢雄マウスでは、若齢マウスと比較して視床下部におけるエストロゲン受容体 α ならびにアロマターゼの遺伝子発現が有意に亢進した。また、アロマターゼ阻害薬は新奇環境変化による摂食低下を有意に抑制した。さらにエストロゲン受容体 α 作動薬の加齢雄マウスへの投与は、摂食に対して低用量から強く抑制した。エストロゲン受容体 α 作動薬投与によって惹起した加齢雄マウスの摂食低下は 5-HT_{2c} 受容体拮抗薬の投与で抑制された。

今回の研究で 5-HT_{2B} 受容体拮抗薬投与は、新奇環境変化ストレス負荷後の摂食量の低下を改善したことから、若齢マウスのストレス性摂食低下には 5-HT_{2c} 受容体だけでなく、5-HT_{2B} 受容体の関与も示唆された。さらに、本モデルにおいて、若齢マウスと比較し加齢雄マウスでは持続的な摂食低下が観察され、加齢雌マウスではそれが認められなかった。また、個別飼育を継続した隔離飼育では、摂食量の低下は生じず、急性期である新奇環境変化ストレス程の性差は観察されなかった。本モデルにおいて、加齢マウスでの末梢あるいは脳内におけるグレリン応答の破綻が摂食行動異常に関与する可能性が示唆された。さらに、新奇環境変化ストレスを受けた加齢雄マウスでは、室傍核や扁桃体の 5-HT_{2c} 受容体が活性化し、摂食抑制シグナルをより強く伝播する可能性が考えられた。また、5-HT_{2c} 受容体活性化の上流では、アロマターゼによるテストステロンからエストラジオールへの転換が亢進し、エストロゲン受容体 α 刺激が関与するかもしれない。既報において 5-HT_{2c} 受容体機能亢進とエストラジオールの関与が報告されている。このことから、加齢雄マウスのストレス負荷による摂食低下機序に、脳内のエストラジオール産生、エストロゲン受容体 α 発現の増加による 5-HT_{2c} 受容体の機能亢進とグレリンの分泌低下の関与が示唆された。

今回の研究から、若齢ならびに加齢雌マウスと比較して、加齢雄マウスでは、新奇環境変化ストレスに対する脆弱性が証明された。そのメカニズムとして、エストロゲン受容体 α と 5-HT_{2c} 受容体機能活性化を介したグレリン分泌異常が仲介することが示唆された。また、グレリン補充あるいは 5-HT_{2c} 受容体拮抗作用を有する薬剤の服用は高齢者の心理的ストレスを背景とした食欲不振に効果的な治療となりうるかもしれない。