



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_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 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

	主 査	教 授	南 雅 文
審査担当者	副 査	教 授	武 田 宏 司
	副 査	講 師	天 野 大 樹
	副 査	講 師	中 川 宏 治

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要因となり得る。ストレス性症候では食欲抑制は頻繁に見られる症状である。最近、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、高齢者への心理的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いるが、高齢者のストレス反応性における性差の研究も全く行われていない。学位申請者の山田ちひろ氏は、高齢時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性差の影響を明らかにすることを目的として、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ストレスによ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、以下の研究成果を得た。

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。若齢マウスのストレス性摂食低下には、これまでに報告のある5-HT_{2C}受容体だけでなく、5-HT_{2B}受容体の関与もあることが示された。

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では軽度であった。室傍核ならびに扁桃体において、5-HT_{2c}受容体および c-Fos に二重陽性の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た。雌マウスでは室傍核での増加は認められなかった。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。一方、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。加齢雌マウスではこのような変化が見られなかった。加齢雌マウスでは、5-HT_{2c}受容体発現細胞に活性化によるグレリン分泌異常が摂食量低下を引き起こしている可能性が考えられた。

継続的隔離飼育による影響を検討したところ、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量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。

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であるレトロゾール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 作動薬である PPT の加齢雄マウスへの投与は、摂食を強く抑制した。PPT 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。5-HT_{2c}受容体活性化の上流で、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 を介した情報伝達亢進が起こっている可能性が考えられた。

以上述べてきたように、山田氏は、若齢マウスや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を有することを明らかにし、そのメカニズムとして、脳内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亢進、エストロゲン受容体 α 活性化とその下流にある 5-HT_{2c}受容体機能亢進を介したグレリン分泌異常に関与する可能性を示した。これらの成果の大部分は、いずれも高いレベルの学術論文誌に発表されており、審査委員一同は著者が北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格のあるものと認めた。