

Title	肥満の過食機構の解明：脳内報酬系マイクログリア活性化と神経細胞可塑的变化の役割
Sub Title	To clarify the mechanism of overeating in obesity : the involvement of microglial activation and neural plasticity in the brain reward system
Author	山田, 伸子(Yamada, Nobuko) 中江, 淳(Nakae, Jun)
Publisher	
Publication year	2017
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2016.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>肥満発症の主原因は過食だが、その是正は困難である。申請者は脂肪成分に富んだ食事により脳内報酬系の神経細胞とマイクログリアに炎症性的変化が生じ、この変化が過食につながるのではないかと考えた。そこで、高脂肪食を負荷した雄性C57BL/6Jマウスを用いて、脳内報酬系を構成する、視床下部および海馬の解析を行ったところ、負荷後2週間目から炎症性サイトカインの上昇や、マイクログリアの活性化が認められた。また、高脂肪食負荷を行った後餌を正常食に戻すことにより痩せさせたマウスの視床下部および海馬では、これらの変化が正常食を与えつづけたマウスに近い状態になっていることが明らかになった。</p> <p>Overeating is one of the core symptom and the reason of obesity. My hypothesis is the inflammatory changes both in neurons and microglia in the brain reward system due to high-fat feeding may cause overeating. Therefore, in this study, I examined high-fat-feeding male C57BL/6J mice. High-fat feeding for 2 weeks caused elevation of inflammatory cytokines and activation of microglia in the hypothalamus and hippocampus which are related to reward system. Weight reduction by means of food changes from high-fat diet to normal chow, led the hypothalamic and hippocampal mRNA expressions into close pattern of those in mice fed on continuously normal chow only.</p>
Notes	研究種目：若手研究(B) 研究期間：2014～2016 課題番号：26860712 研究分野：肥満症, 神経内分泌
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26860712seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860712

研究課題名(和文) 肥満の過食機構の解明 脳内報酬系マイクログリア活性化と神経細胞可塑的变化の役割

研究課題名(英文) To clarify the mechanism of overeating in obesity - the involvement of microglial activation and neural plasticity in the brain reward system

研究代表者

山田 伸子 (Nobuko, Yamada-Goto)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特別研究員(RPD)

研究者番号：50400891

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：肥満発症の主原因は過食だが、その是正は困難である。申請者は脂肪成分に富んだ食事により脳内報酬系の神経細胞とマイクログリアに炎症性の変化が生じ、この変化が過食につながるのではないかと考えた。そこで、高脂肪食を負荷した雄性C57BL/6Jマウスを用いて、脳内報酬系を構成する、視床下部および海馬の解析を行ったところ、負荷後2週間目から炎症性サイトカインの上昇や、マイクログリアの活性化が認められた。また、高脂肪食負荷を行った後餌を正常食に戻すことにより痩せさせたマウスの視床下部および海馬では、これらの変化が正常食を与えつづけたマウスに近い状態になっていることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Overeating is one of the core symptom and the reason of obesity. My hypothesis is the inflammatory changes both in neurons and microglia in the brain reward system due to high-fat feeding may cause overeating. Therefore, in this study, I examined high-fat-feeding male C57BL/6J mice. High-fat feeding for 2 weeks caused elevation of inflammatory cytokines and activation of microglia in the hypothalamus and hippocampus which are related to reward system. Weight reduction by means of food changes from high-fat diet to normal chow, led the hypothalamic and hippocampal mRNA expressions into close pattern of those in mice fed on continuously normal chow only.

研究分野：肥満症、神経内分泌

キーワード：肥満症 過食 報酬系 マイクログリア 脳内炎症

1. 研究開始当初の背景

肥満発症の主な原因は過食だが、その是正は困難である。また、過食の是正により一旦減量に成功した肥満患者の多くは、時間の経過と共に再び過食するようになりリバウンドする。肥満動物モデルでは視床下部で炎症性の変化が認められる (JP Thaler and MW Schwartz, *Endocrinology*, 2010)。肥満の合併症でもあるうつ病態や、過食との類似性が指摘される薬物依存において、脳内マイクログリアは長期的に活性化されている (H Wake et al, *Trends Neurosci*, 2013)。マイクログリアは中枢神経系における免疫担当細胞であり、種々の刺激により活性化される。薬物依存は中脳辺縁ドーパミン神経系の可塑的变化を伴った慢性疾患で、薬物が体内から消失してもなお、薬物への渴望や探索行動が持続する病態で、肥満の過食と臨床上類似する点が多い。近年、多くの中枢神経疾患の分子基盤において、マイクログリア - 神経細胞の相互作用に基づく神経炎症の役割が注目されている。この神経炎症は中枢神経系ネットワークの可塑的变化による機能障害に繋がると考えられているが、肥満病態の報酬系における役割は明らかにされていない。これらを背景に、申請者は高脂肪食負荷により脳内報酬系のマイクログリアの活性化と神経細胞の可塑的变化が生じ、この変化が減量後も継続し薬物の離脱反応に似た反応を示すためリバウンドするのではないかと、この仮説をたてた。

2. 研究の目的

本研究では、肥満の主因である過食のメカニズムを明らかにすることを目的に、肥満関連病態モデルマウスを用いてマイクログリア活性化と神経細胞の可塑的变化の相互作用による脳内報酬系の破綻について解明する。

3. 研究の方法

雄性 C57BL/6J マウスを用いて、脳内報酬系を構成する、視床下部および海馬の解析を以下のとおり行った。(高脂肪食：リサーチダイエツ社 60%高脂肪食 D12492)

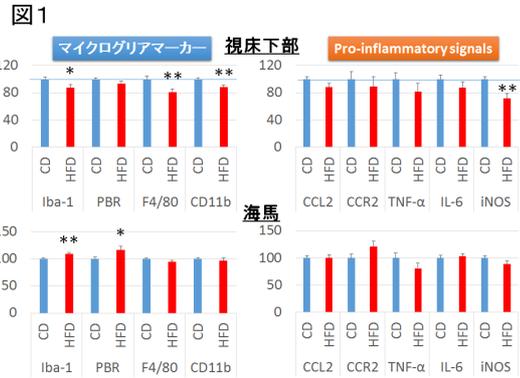
(1) 2 週間の高脂肪食負荷による視床下部および海馬の変化

(2) 19 週間の高脂肪食負荷による視床下部および海馬の変化・16 週間の高脂肪食負荷の後、3 週間餌を正常食に戻すことによる視床下部および海馬の変化

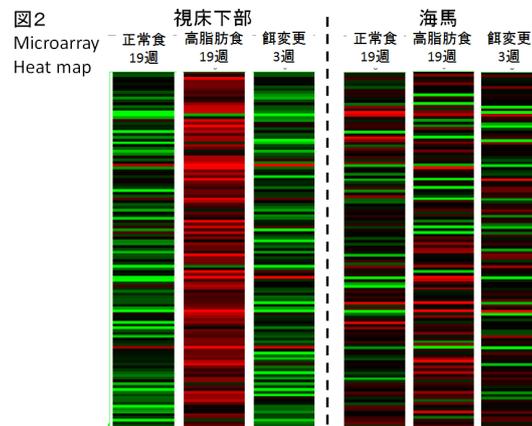
(3) 高脂肪食負荷による視床下部変化のタイムコース

4. 研究成果

(1) 2 週間の高脂肪食負荷により、視床下部および海馬においてマイクログリア関連マーカーおよび、proinflammatory cytokines の発現変化が認められた(図 1 定量 PCR による結果)。その変化は視床下部と海馬とで異なっていた。



(2) 対照群として、正常食を 19 週間負荷した群、19 週間の高脂肪食負荷した群、および、高脂肪食を 16 週間負荷した後 3 週間だけ正常食に置き換えて痩せさせた群、以上 3 群での視床下部および海馬 mRNA 発現変化マイクロアレイ解析を行った(図 2 heat map)。

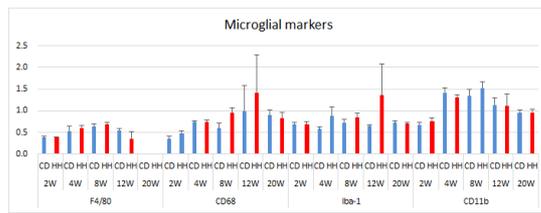


ここでは、2 週間での高脂肪食負荷で認められたのと同様に、視床下部と海馬とで変化のパターンが異なることが示された。また、視床下部の方が高脂肪食負荷により、より大きな変化が起きていた。そこで、高脂肪食負荷により視床下部で変化した因子を中心に解析を行ったところ、炎症と関連する pathway : Cytokine and inflammatory response, inflammatory response, T cell receptor signaling pathway, B cell receptor signaling pathway, IL signaling pathway (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, and 9), prostaglandin synthesis and regulation, TGF-β signaling pathway, TGF-β receptor signaling pathway, TNF-α/NF-κB signaling pathway, に大きな変化が認められた。

(3) そこで、高脂肪食負荷による視床下部における、上記、炎症と関連する pathway にある因子の mRNA 変化のタイムコースを定量 PCR により検討した。なお、これらの検討は、開始週齢を 6 週齢でそろえており、高脂肪食負荷の期間によりサンプリング週齢が異なっている。2 週間、4 週間、8 週間、12 週間、20 週間の高脂肪食負荷による変化を正

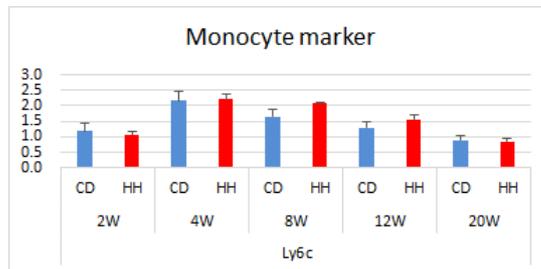
常食群との比較により検討した。マイクログリアのマーカーである F4/80, CD68, Iba-1, CD11b (図3)

図3



および、単球マーカーである Ly6c (図4)の結果を示す。

図4



高脂肪食負荷の期間に伴うこれらの因子の変化に明らかな傾向は認められなかった。また、グリア細胞マーカーである GFAP にも変化は認められなかった。一方、proinflammatory cytokine である、TNF- α , IL-1b, IL-6, および、anti-inflammatory cytokine である、IL-10 および TGF- β 受容体の発現は、高脂肪食負荷 12 週に向けて最大値を示していた。

まとめ

本研究では、肥満の主因である過食のメカニズムを明らかにすることを目的に、肥満関連病態モデルマウスを用いてマイクログリア活性化と神経細胞の可塑的変化の相互作用による脳内報酬系の破綻について解明するための基礎的情報として、高脂肪食負荷による視床下部および海馬の mRNA 変化を解析した。高脂肪食負荷により、従来報告のあった、視床下部だけでなく、海馬においても大きな変化が認められ、特に炎症系の pathway に変化が認められた。

結語

本研究計画では、これらの変化が機能的な変化に結びつくか、また、これらの変化を押さえることが肥満抑制に結びつくか、までの解析には至らなかったため、今後の検討課題としたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Neuronal cells derived from human induced

pluripotent stem cells as a functional tool of melanocortin system. Yamada-Goto N, Ochi Y, Katsuura G, Yamashita Y, Ebihara K, Noguchi M, Fujikura J, Taura D, Sone M, Hosoda K, Gottschall PE, Nakao K. Neuropeptides. 2017 Apr 7. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.npep.2017.04.004. (査読有)

Yamashita Y, Yamada-Goto N, Katsuura G, Ochi Y, Kanai Y, Miyazaki Y, Kuwahara K, Kanamoto N, Miura M, Yasoda A, Ohinata K, Inagaki N, Nakao K. Brain-specific natriuretic peptide receptor-B deletion attenuates high-fat diet-induced visceral and hepatic lipid deposition in mice. Peptides. 2016 Jul;81:38-50. doi: 10.1016/j.peptides.2016.03.014. (査読有)

〔学会発表〕(計 5 件)

後藤(山田)伸子, 茂田 文子, 中江 淳, 川野 義長, 小谷 紀子, 菊池 徹洋, 松崎 素子, 大平 理沙, 八木 一騎, 伊藤 裕. Palatable food による脳内慢性炎症におけるニコチン性アセチルコリン受容体の意義. 第 34 回肥満症治療学会. 2016 年 7 月 1-2 日「東京コンベンションホール(東京都中央区)」

後藤(山田)伸子, 入江潤一郎, 中江淳, 伊藤裕. “人は食べたものでできている”食べ物による食行動調節回路のリモデリング. 第一回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会. 2016 年 6 月 17-18 日「岡崎カンファレンスセンター大会議室(愛知県岡崎市)」

後藤(山田)伸子, 茂田 文子, 中江 淳, 川野 義長, 小谷 紀子, 菊池 徹洋, 松崎 素子, 大平 理沙, 八木 一騎, 伊藤 裕. Palatable food による空腹感の変容におけるオピオイド受容体とニコチン性アセチルコリン受容体の意義. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 2016 年 4 月 21-23 日「国立京都国際会館(京都府京都市)」

後藤(山田)伸子, 入江潤一郎, 中江淳, 伊藤裕. 肥満症について考える報酬系による減量治療動機づけと空腹感の制御. 第 16 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会. 2015 年 9 月 25-26 日「幕張メッセ国際会議場(千葉県幕張市)」

後藤(山田)伸子, 茂田 文子, 中江 淳, 川野 義長, 小谷紀子, 菊池 徹洋, 松崎 素子, 大平 理沙, 八木 一騎, 伊藤 裕. エネルギー状態による海馬マイクログリア活性の変化についての検討. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 2015 年 4 月 23-25 日「ホテルニューオータニ東京(東京都千代田区)」

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6．研究組織

(1)研究代表者

山田 伸子 (YAMADA, Nobuko)
慶應義塾大学・医学部・特別研究員 (RPD)
研究者番号：50400891

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

中江 淳 (NAKAE, Jun)
慶應義塾大学・医学部・特任准教授