

氏名	原田 由美
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 1266 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 4 号に該当

#### 学位申請論文タイトル及び掲載誌

Urocortin1-induced anorexia is regulated by activation of the serotonin 2C receptor in the brain

ウロコルチン 1 が引き起こす食欲不振は脳内セロトニン 2C 受容体の活性化が関与する

Peptides Volume 51 2014 January ;51C:139-144 2013 年 11 月 21 日 電子版掲載

学位審査委員 (主査) 教授 村越 隆之

(副査) 教授 荒木 信夫、教授 今枝 博之、准教授 横山富士男

## 論文内容の要旨

ストレスは摂食行動に直接的に影響を及ぼし、摂食を減少させることはよく知られている。摂食の低下は神経性食欲不振やうつ病などの発症とも関連し、QOL の低下を招くとともに、栄養不足に関連した問題を引き起こす。

ストレスを受けると視床下部室傍核での corticotropine-releasing factor (CRF)ニューロンが活性化し、CRF の産生が刺激される。摂食行動の低下はこの CRF と CRF1 あるいは CRF2 受容体との結合によってコントロールされている。また、セロトニン(5-HT)は 14 種の受容体サブタイプによって生理機能を制御している。5-HT<sub>2c</sub> 受容体は中枢に広く分泌する受容体の一つであり、5-HT<sub>2c</sub> 受容体の活性化は摂食を抑制し、不安を惹起することが知られている。5-HT<sub>2c</sub> 受容体は CRF ニューロンに存在し、ACTH や corticosterone 分泌に対して刺激効果を有することから、CRF 受容体と 5-HT<sub>2c</sub> 受容体との相互作用が示唆されている。しかしながら、ストレス下における摂食行動の低下に 5-HT<sub>2c</sub> 受容体がどのようなメカニズムで関与するのかといった点にフォーカスを当てた研究はほとんどない。

今回の研究はストレスモデルにおける脳内 5-HT<sub>2c</sub> 受容体の役割の第一歩の研究として、ウロコルチン 1 脳室内投与で惹起したラットストレスモデルを用いて、摂食行動低下のメカニズムにおける 5-HT<sub>2c</sub> 受容体の関与を明確にし、食行動に関与する脳の各部位での活性化の程度を明確にすることを目的とし、組織学的に 5-HT<sub>2c</sub> 受容体の c-Fos mRNA 発現に焦点を当てて検討した。

5-HT<sub>2c</sub> 受容体の摂食低下に関する役割を明確にするために、選択的 5-HT<sub>2c</sub> 受容体拮抗薬および 5-HT<sub>2b</sub> 受容体拮抗薬を腹腔内投与して、ウロコルチン 1 脳室内投与による摂食低下に対する影響を検討した。リン酸緩衝液 (PBS) 脳室内投与コントロールと比較し、ウロコルチン 1 脳室内投与により、摂食量は著しく低下した。5-HT<sub>2c</sub> 受容体拮抗薬投与でこの摂食の低下は有意に抑制されたが、5-HT<sub>2b</sub> 受容体拮抗薬投与では影響が認められなかった。このこと

から、5-HT<sub>2b</sub> 受容体はこのモデルにおける摂餌低下には関与していないことが示唆された。

脳内神経活性を c-Fos mRNA の発現を指標として検討したところ、ウロコルチン 1 脳室内投与により、視床下部室傍核、腹内側核、延髄腹外側核、弧束核、扁桃体において 5-HT<sub>2c</sub> 受容体をもつ神経の活性化が認められた。5-HT<sub>2c</sub> 受容体タンパクの発現は多くの部位で認められたが、弓状核ではほとんど認められなかった。弓状核に存在する pro-opiomelanocortin (POMC) ニューロンは、末梢からの摂食に関する負のシグナルを受けて、摂食行動を抑制するニューロンである。POMC ニューロンは 5-HT<sub>2c</sub> 受容体を発現しており、これが POMC ニューロンの活性化をコントロールしている。ウロコルチン 1 脳室内投与後 1 時間での視床下部 POMC mRNA 発現は対照群と比較して変化は認められなかった。従って、この時期においては POMC ニューロンの役割は少なく、末梢からの負のシグナルは入力されていないと考えられた。

結論として、ウロコルチン 1 誘発ストレスモデルにおける急性期の摂餌低下には脳内の 5-HT<sub>2c</sub> 受容体を有する神経の活性化が関与していることが示唆された。本研究はストレス下での食欲低下機序解明の一助となると考えられる。