

# 活動性食欲不振モデルマウスを用いた 食欲不振の治療法開発

## Activity based anorexia mouse models as a tool for identifying potential treatment options for anorexia



**座長** 矢田 俊彦 先生

関西電力医学研究所  
統合生理学センター長/  
神戸大学大学院医学研究科 客員教授

**演者** Prof. Herbert Herzog

Garvan Institute of Medical Research



### 食欲不振のパラドックス

体重は摂食量と運動量のバランスの影響を受けており、そのバランスは外的要因や体内からのシグナルに基づいて脳によって調節される。

摂食量と運動量のバランスが正常な状態では恒常性の結果として体重が維持されるが、たとえば拒食症では、身体活動が増加するにもかかわらず摂食量が低下するというパラドックスがみられ、恒常性不全の状態を呈する。

このパラドックスのメカニズムを解明するため、活動性食欲不振モデル(Activity-based anorexia models : ABA)マウスを用いて検討を行った。このモデルは、制限された食餌スケジュールと無制限に使用可能なrunning wheelを組み合わせ、ヒトの拒食症の主な特徴(急激な体重減少、多動性など)を模しており、重度の体重減少時に身体活動がどのように調節されるかを調べることができる。

ケージ内にrunning wheelを設置した群(running wheelあり群)と設置しない群(running wheelなし群)に分け、摂餌可能な時間を1時間/日に制限して8日間観察すると、いずれの群においても一過性の急激な摂食量の減少と体重の減少がみられるが、running wheelあり群で体重減少はより大きかった。さらに、生命の危険の可能性がある20%体重減少マウスはrunning wheelあり群でのみ発生した。

これらの結果から、拒食症における体重減少には運動量の増大が影響していることが示唆された。

### 摂食行動とNPYの関係

Neuropeptide Y(NPY)は摂食プロセスとエネルギーの恒常性制御における重要な調節因子であり、拒食症や老化に伴う食欲不振との関連が知られている。先に示したABAモデルマウスを用いた検討において、野生型マウスとNPY欠損マウスを比較検討したところ、NPY欠損マウスではrunning wheelの有無による摂食量の違いはみられなかったが、running wheelあり群では体重の減少が大きくなり、20%以上の体重減少を示した個体数も多かった。また、野生型マウスとNPY欠損マウスのrunning wheelでの運動量を比較検討したところ、野生型マウスでは運動量は一時的に増大した後には正常状態に戻るが、NPY欠損マウスでは活動量の増大は継続的かつ顕著であった。つまり、野生型マウスとNPY欠損マウスにおける体重減少の差は運動量の差に起因すると考えられた。

さらに摂食制限下での時間ごとの運動量を比較すると、通常では暗期に見られる摂食活動のピークとともに明期には餌の予知期間の活動がみられるが、NPY欠損マウスでは明期における餌の予知活動がみられず、暗期のみの運動量が大きく増加していた。

摂食制限下のABAモデルマウスにおいてNPYの発現をみたところ、自由摂餌に比して摂餌1時間制限下でのABAモデルマウスでは室傍核 (paraventricular nucleus ; PVN) と視床下部弓状核 (arcuate nucleus of hypothalamus ; Arc) におけるNPYの発現が増加しており、running wheelあり群での増加はより顕著であった。

以上の結果から、過活動の誘発などヒトの拒食症の表現型をより忠実に反映したABAモデルマウスにおける体重減少の要因は運動量の増加であると考えられ、NPYは摂食亢進作用のみならず、長期的に摂食が制限された際に活動量の過剰な増大を抑制することによってエネルギーバランスを適切に調整することが示唆された。

### 人參養榮湯のNPYに及ぼす作用

マウスに人參養榮湯を投与すると、短期間で摂餌量が増大することが確認されている。給餌間隔を1時間、3時間、7時間、24時間に設定し、野生型マウスとNPY欠損マウスに人參養榮湯を投与すると、野生型マウスでは人參養榮湯投与群において各時間における絶食誘発による摂餌量の増大がみられたが、NPY欠損マウスでは人參養榮湯投与の影響はみられなかった。この結果から、人參養榮湯の食欲亢進作用はNPYを介していると考えられた。

さらに、野生型マウスにおける人參養榮湯投与による視床下部でのシグナル伝達への影響を調べたところ、PVNとArcにおけるリン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ (pERK) によるシグナル伝達を介した脳内報酬系ニューロンの活性化、Arcにおける転写活性因子3 (pSTAT3) によるシグナル伝達を介したNPYニューロンの特異的な活性化が確認された。

これらの結果は人參養榮湯によるNPYニューロンに関連する遺伝子発現の調節を示唆しており、今後は特定の細胞内でリボソームに結合してタンパク質へと翻訳されているmRNAを選択的に取り出す翻訳リボソーム親和精製法 (Translating ribosome affinity purification : TRAP法) を用いて、拒食症モデルマウスにおけるNPYをはじめとする神経ペプチドに関連する転写因子の探索を行い、併せて人參養榮湯の作用のさらなる解明を進めたい。

### まとめ

過活動の誘発などヒトの拒食症の表現型をより忠実に反映した拒食症モデルであるABAを用いて、NPYの摂食

量と運動量のバランスにおける関連を検討した。その結果、NPYは食物予知活動発生の重要因子であり、NPYレベルの調節によって重度のエネルギー不足時における活動レベルを低下させ、生存率を高めることが可能となることが明らかになった。

さらに人參養榮湯の活動性と摂食反応に対する作用をABAモデルマウスにて検証したところ、人參養榮湯はPVNとArcにおけるシグナル伝達を介してNPYニューロンを特異的に活性化しており、人參養榮湯による食欲亢進作用はNPYニューロンの活性化によるものであることが確認された。

今後は、拒食症モデルマウスにおけるNPYをはじめとする神経ペプチドに関連する遺伝子発現の分子生物学的解析により、人參養榮湯の作用の解明を進めたい。