

## マウスの食欲調節機構に対する過重力の影響

堀友香、向井千夏、奥野誠 (東大院・総合分化・生命環境)

### Effects of hyper gravity on appetat of mouse

Tomoka Hori, Chinatu Mukai, and Makoto Okuno

Dept. Life Sci., Grad. Sch. Arts Sci., Univ. Tokyo, Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902  
E-Mail: cokuno@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp.

*Abstract:* We demonstrated previously that the growth rate was suppressed by exposure to hyper gravity, 3G, in young (3-5 weeks old) male mouse in which the mouse seemed to be in repletion. In the present experiment, the effects of hyper gravity on appetat were examined using mature male mouse (7 weeks old or more) in order to eliminate the factors relating growth. Since the stress hormone (corticosterone) level increased on day 2 but was restored down to the normal level on day 4 and 8 we examined the effects of 3G on the appetat hormones on day 2 and day 8. Leptin and insulin decreased and ghrelin increased by 3G exposure, suggesting that the mouse was starving hungry in blood hormone level. These results should have to lead increase of NPY (neuropeptide Y) at hypothalamus usually. However, immunofluorescent observation revealed that the expression of NPY decreased resulting in repletion in behavior level. Therefore, it is likely that hyper gravity causes some effects on NPY neurons.

*Key words;* hyper gravity, mouse, appetat, hormone, leptin, NPY.

国際宇宙ステーションの建設や、月面基地計画、火星探査計画などが着実に進められている現在、宇宙環境に滞在することが生物に及ぼす影響を調べることは重要な課題になっている。宇宙環境の要素として、重力、宇宙放射線、磁場、そして閉鎖環境などが挙げられるが、これらに起因する医学的リスクとして、食欲の低下、骨量の減少、筋機能の低下、循環器系機能の低下、代謝の変化などが挙げられており、これらについて臨床医学、基礎生物学の両分野から対策を講じる動きが高まっている。

宇宙環境では多くの場合微小重力であるが、長期間の実験には様々な制約がある。我々は、地球上で容易に実現が可能な遠心機を用いた過重力実験をマウスで行ってきた。我々の先行研究により、過重力がマウスに与える影響については次のようなことがわかっている。離乳直後の3週齢雄マウスを過重力(3Gを用いているので、以後3Gと記す)で飼育したもの(以後成長期3G群と記す)は、3週齢の雄マウスを地球重力(1G)で飼育したもの(以後成長期1G群と記す)に比べ、体重、体脂肪量、摂食量の減少がおこる。しかし成長期3G群は成長期1G群に比べて、体重に占める精巣重量の割合が増加することが分かった。一方、成長期3G群の摂食量と同量に制限された餌を与え、1Gで飼育した3週齢雄マウス(以後成長期食事制限群と記す)は、成長期3G群と同様に、体重や、肝臓、腎臓の減少、精巣の増加の割合がほぼ一致したことから、過重力

による臓器重量の変化は、摂食量の減少によって引き起こされたことが考えられている。しかし、成長期食事制限群と成長期3G群において、空腹度テストを行ったところ、成長期食事制限群は空腹状態を示すのに対し、成長期3G群は満腹状態を示すことがわかった。このことから、3Gがマウスの食欲調節機構に影響を及ぼしていることが推察された。

これらの研究結果に基づき、本実験ではマウスの食欲調節機構に対する過重力の影響について、より詳細な研究を行った。動物は体重を一定に保つための食欲調節機構を備えている。食欲はレプチン、インスリン、グレリンなどの血中ホルモンと、視床下部で働くNPY (Neuropeptide Y) ニューロンなどの神経系によって複雑に調節されている。概略としては、まず体重が減少し、体脂肪が減少すると、脂肪細胞でのレプチンの発現が低下する。レプチンは脂肪細胞から分泌され血流によって視床下部に到達する。レプチンの視床下部への作用が低下すると、NPYニューロンが活性化し、NPYを発現、分泌する。NPYが分泌されると、さらに脳の後方の弧束核にシグナルが伝達され、摂食行動が引き起こされる。この調節機構が働くことで、脂肪重量の減少を感知し、摂食量を増加させ、脂肪重量を一定に保つことで、体重を一定に保っている。また、インスリンは膵臓から血液中に分泌され、レプチンと同様視床下部に到達し、食欲抑制作用を持つ。胃から血液中に分泌されるグレリンは視床下部に到達し、逆に

食欲増進作用を持つ。

本実験はマウスの食欲調節機構に対する 3G の影響を調べることを目的に行った。当研究室の先行研究では、3 週齢の成長期マウスを用いているが、成長期マウスを用いると、成長による体重の増加か、摂食量増加による体重の増加か判断することが難しくなる。そこで、本実験では体重の安定した 7 週齢以降の成熟オスマウスを用いた。一週間ほどの馴致期間の後、遠心飼育機に搭載し 3G に曝露した。実験期間中はほぼ 2 日ごとに 1 時間ほど遠心を停止し、体重測定、餌と水の補給を行った。また所定の曝露期間が終了後、東京大学動物実験倫理規定に準じた方法で解剖し、種々の計測を行った。

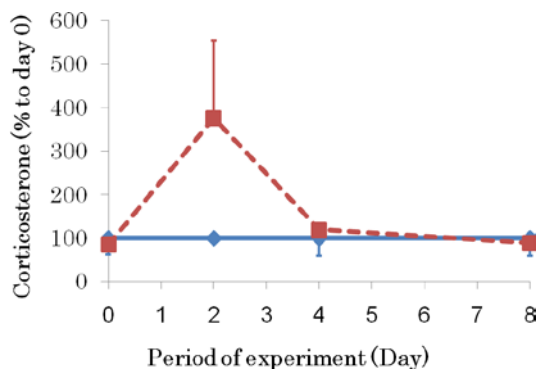


Fig. 1 Changes in the concentration of corticosterone with period of exposure to 3G (-----) and 1G (-----). The amount is presented by ratio (%) to day 0. N=>2

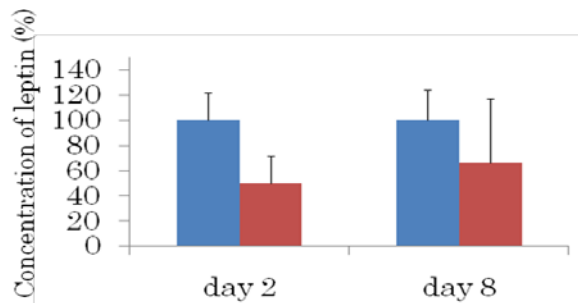


Fig. 2 Concentration of leptin on day 2 and day 8 of exposure to 3G (right column). Relative values are shown. 1G control represents 100 (%).

その結果、成熟マウスでも、成長期マウスと同様に 3G で体重の減少、摂食量の減少、精巣以外の臓器重量の減少がおこった。そこで、食欲調節ホルモンを測定する前に、それに影響を与える可能性のある過重力環境ストレスについて糞中のコルチコステロンを測定したところ、Fig.1 のように、実験開始 2 日目では一過的に 3 倍以上に増加するものの 4 日目以後は初期値に戻り、過重力になれたと考えられたので、以後は 2 日目と 8 日目にホルモンの測定などは行うこととした。

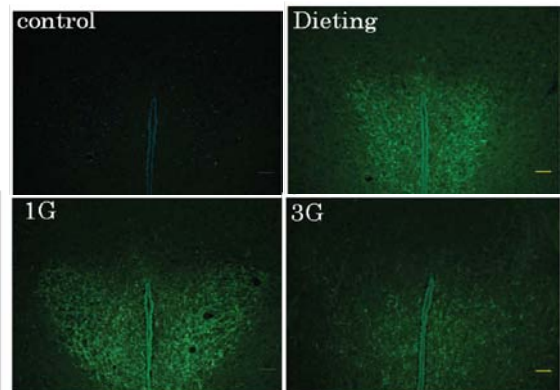
次に食欲調節に関わる血中ホルモンとして、レプ

チン、インスリン、グレリンを測定した。レプチンは脂肪細胞から、またインスリンは膵臓から分泌され、いずれも食欲を抑制する。一方、グレリンは胃から分泌され食欲を増進する。3G に曝露した結果、レプチンとインスリンはともに減少傾向を示し、グレリンは増加傾向を示した。ここでは Fig.2 にレプチンの結果のみを示す。これらの結果はこれらのホルモンレベルでは食欲増進を促していることを示している。

これらのホルモンは視床下部に作用し、NPY (ニューロペプチド Y) ニューロンを刺激し、NPY 分泌を調節しているとされている。すなわち、レプチンなどが減少すると NPY の分泌が促進され、食欲を増進させ食餌行動を促す。こうして本来は体重が減少して体脂肪が減るとレプチン分泌も減り、食欲がまして体重を増やそうとするわけである。

そこで、視床下部の弓状核における NPY の発現を蛍光抗体法で調べた。その結果を Fig.3 に示す。3G 群では、ストレスの影響から回復している 8 日目においても、NPY の発現が低下していることが示されている。

Fig.3 Immunofluorescent observation of hypothalamus by means of anti-NPY antibody. Immune-positive area is shown brightly. The



photos represent the cross section of paraventricular nucleus. Control: negative control without primary antibody. DiETING: Food is restricted to that given to 3G mice. 1G: Ground control. 3G: 3G exposure for 8days. Bar, 50  $\mu$  m

これらの結果から、NPY ニューロンに至るまでの血中ホルモンは飢餓状態を示しているにもかかわらず、NPY 分泌が減少してそれ以降は満腹状態を示す行動をとると考えられる。すなわち、過重力環境は NPY ニューロンに何らかの影響をもたらし、シグナル伝達系を攪乱していると推測される。今後はこの点についてさらに研究を深めていく予定である。