

論 文 内 容 要 旨

題目 Geranylgeranylacetone prevents stress-induced decline of leptin secretion in mice

(ゲラニルゲラニルアセトン¹はマウスにおいてストレスによるレプチン分泌の減少を防ぐ)

著者 Miki Itai, Yuki Kuwano, Tatsuya Nishikawa, Kazuhito Rokutan, and Kensei Nishida

平成 30 年発行 The Journal of Medical Investigation 65 巻
に掲載予定

内容要旨

ゲラニルゲラニルアセトン (GGA) は、分子シャペロンである熱ショックタンパク質 (HSP; heat shock protein) を誘導することで、種々のストレスによる障害から細胞や組織を防御・修復する。最近、GGA により誘導される HSP105 がマウスのうつ様症状を改善することが報告され、GGA の心理的ストレスに対する作用が注目されている。レプチンは、主に白色脂肪細胞から産生・分泌され、食欲とエネルギー代謝を制御するホルモンである。さらに、レプチンは、視床下部-下垂体-副腎軸の活性を修飾してストレスによる不安・うつ状態を緩和することも報告された。GGA は高脂肪食を負荷したマウスのレプチン分泌を抑制することが報告されている。しかしながら、GGA がストレス時のレプチン分泌に影響を与えるかについては検討されていない。本研究では、マウスの拘束ストレスモデルを用いて、心理的ストレス時のレプチン分泌に対する GGA の作用について検討した。

GGA を含む粉末食餌を 10 日間摂取させたマウス (GGA 群) と GGA を含まない粉末食餌を与えたマウス (コントロール群) に、単回、あるいは 1 日 1 回 5 日間連続で 2 時間の拘束ストレスを負荷した。GGA (160mg/kg weight/day) を 10 日間投与しても食餌摂取量と体重増加には影響を与えなかったが、GGA 投与により精巣周囲脂肪組織のレプチン mRNA の発現と血中レプチン濃度が有意に上昇した。コントロール群に拘束ストレスを 1 回負荷すると、血中レプチン濃度が低下したが、GGA 群では精巣周囲脂肪組織のレプチン含量が上昇し、血中レプチン濃度も維持された。拘束ストレスを連続 5 日間行った場合は、精巣周囲脂肪組織及び血中のレプチン濃度は両群とも低下した。興味深いことに、連続

様式 (8)

5 日間の拘束ストレスの期間中に、両群とも同程度の体重増加抑制を認めたが、食餌摂取量は GGA 群においてのみ有意に減少した。食欲増進ホルモンであるグレリンの胃粘膜における発現についても検討した。GGA を 10 日間投与すると、胃粘膜のグレリン mRNA の発現がコントロール群に比べて有意に低下した。GGA 群に 5 日間の連続拘束ストレスを負荷すると、コントロール群のストレス前のレベルまで回復した。また、拘束ストレスによる血中コルチコステロン濃度の上昇は、GGA 群とコントロール群との間に差を認めなかった。GGA による精巣周囲脂肪組織の HSP70 の誘導について検討すると、GGA を 10 日間投与しても精巣周囲脂肪組織に HSP70 は誘導されなかったが、単回拘束ストレスによる HSP70mRNA の発現は有意に増強された。

これらの結果から、GGA は、ストレス時のレプチンとグレリンの産生を調節してエネルギー代謝を修飾するとともに、ストレスによる気分障害を緩和する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1370 号	氏 名	板井 美樹
審査委員	主査	勢井 宏義	
	副査	鶴尾 吉宏	
	副査	高山 哲治	

題目 Geranylgeranylacetone prevents stress-induced decline of leptin secretion in mice

(ゲラニルゲラニルアセトンはマウスにおいてストレスによるレプチン分泌の減少を防ぐ)

著者 Miki Itai, Yuki Kuwano, Tatsuya Nishikawa, Kazuhito Rokutan, and Kensei Nishida

平成 30 年発行 The Journal of Medical Investigation
第 56 巻に掲載予定
(主任教授 六反 一仁)

要旨 ゲラニルゲラニルアセトン (GGA) は、熱ショックタンパク質 (HSP; heat shock protein) を安全に誘導する分子シャペロン誘導剤として、様々なストレスによる細胞や組織の障害を軽減することが知られている。最近、GGA がストレスによる心理状態や行動変化を緩和する作用も報告され注目されている。レプチンは、主に白色脂肪細胞から産生・分泌され、食欲とエネルギー代謝を制御するホルモンである。同時に、レプチンはストレスによる視床下部-下垂体-副腎軸の活性化を修飾して不安・うつ状態を緩和することも報告されている。本研究では、マウスの拘束ストレスモデルを用いて、GGA のレプチン分泌に対する作用について検討している。得られた結果は以下のごとくである。

1. GGA(160 mg/kg/day)を含む粉末食餌を10日間摂取させたマウス(GGA群)とGGAを含まない粉末食餌を与えたコントロール群の間で、食餌摂取量と体重増加に差は認めなかった。両群のマウスに、単回、あるいは1日1回5日間連続で2時間の拘束ストレスを負荷した。5日間連続の拘束ストレスを負荷すると、GGA群の食餌摂取量はコントロール群と比較して有意に減少したが、両群の体重に差を認めなかった。また、拘束ストレスによる血清コルチコステロン濃度の上昇も両群で差を認めなかった。

2. 10日間のGGA投与により、精巣周囲脂肪組織のレプチン mRNA の発現と血清レプチン濃度が有意に上昇した。コントロール群に拘束ストレスを単回負荷すると、血清レプチン濃度が低下したが、GGA群では精巣周囲脂肪組織のレプチン含量が上昇し、血清レプチン濃度も維持された。拘束ストレスを5日間負荷した場合は、精巣周囲脂肪組織及び血清のレプチン濃度は両群とも低下した。

3. GGAを10日間投与すると、胃粘膜のグレリン mRNA の発現が低下した。GGA群に5日間の連続拘束ストレスを負荷すると、グレリン mRNA の発現はコントロール群のストレス前値まで回復した。

4. GGAを10日間投与しても精巣周囲脂肪組織にHSP70は誘導されなかったが、単回拘束ストレスによるHSP70 mRNA の発現は有意に増強された。

以上の結果より、GGAは、レプチンとグレリンの産生を介したエネルギー代謝とストレス応答を修飾する可能性が示唆された。また、この作用はHSP70の誘導作用より強いことが示唆された。

本研究は、GGAのストレスによる気分障害などに対する新たな薬理作用を示唆しており、臨床応用への可能性も考えられることから学位授与に値すると判定した。