

テーマ：報酬系にフォーカスした摂食行動異常治療薬の探索

■ 背景

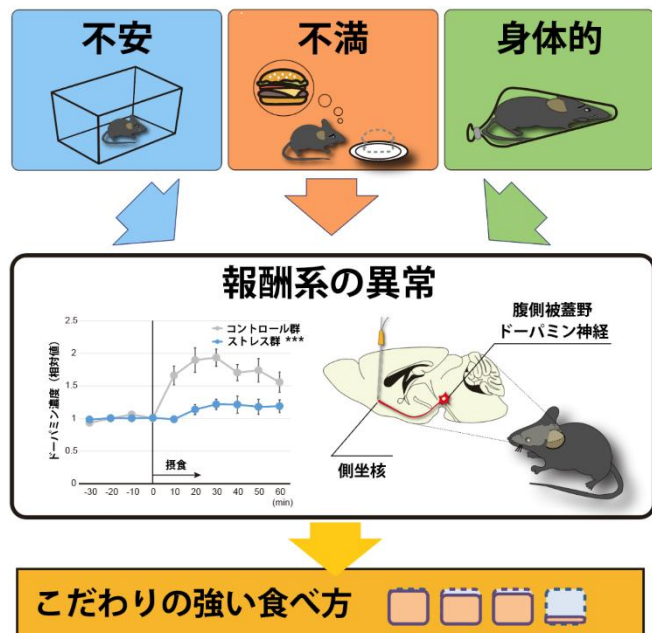
摂食行動は、精神神経疾患で変化することが知られているが、ストレスなどの環境要因も影響を及ぼす。これは過食や拒食といった摂食行動異常に結び付くことになる。摂食行動異常に対する治療薬開発や行動変容を促すためには、ヒトの病態を反映した動物モデルが必要であるが、現在までのところ適切なモデルは開発されていない。

我々は、社会的隔離などによる不安、間歇的な高脂肪食による不満、身体的拘束によるストレス、などの複数のストレスをマウスへ負荷して身体所見および摂食行動を観察したが、摂食量や体重等には共通の変化を見出すことができなかった。しかし、我々が考案した「食べ方」の定量法を用いて調べたところ、ストレスの種類に関わらず、特定の餌場に固執するという、「三角食べ」に類似する特徴的な偏った食べ方が生じることが明らかになった。さらに、マウスの側坐核に投射するドーパミン神経細胞の興奮性を遺伝薬理学的に抑制しストレスと同じ状況を再現すると、ストレスがある時と同様の偏った食べ方をすることが判明した。

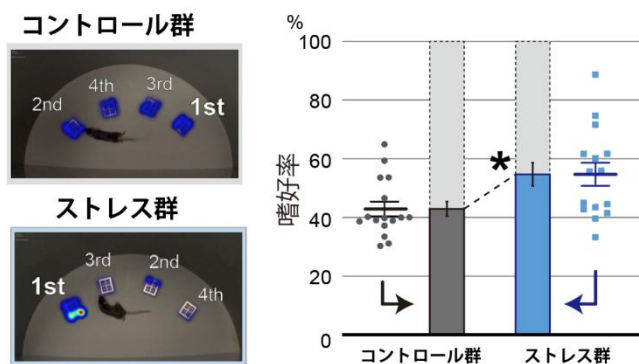
これらの結果から、「食べ方」の変化は、中脳辺縁系のドーパミン系を中心とした報酬系の異常を直接反映している可能性が高いと考えられた。このような「食べ方」の変化を定量することにより、ストレスの存在を客観的に評価するバイオマーカーとして利用でき、さらには治療法開発への発展が期待される。

■ ストレス誘発異常摂食行動

【報酬系の異常による食べ方の変化】



【ストレスと摂食行動の関連】



ストレスは、その種類によらず摂食に対するドーパミンの応答不全という共通した報酬系の異常を介して、「三角食べ」に類似するこだわりの強い食べ方を引き起こす。

■ 企業との協働

我々が開発したマウスモデルは過食症や拒食症治療薬の有効性を検証する上で、有用なモデルと考えられる。また、ドーパミン代謝物を探索することで客観的バイオマーカー発見へ結び付く可能性も考えられる。我々と協働して治療薬あるいは診断薬を開発して下さる企業・機関を求めています。

■ 神経難病研究センターのホームページ

<https://www.mnrc.jp/>