

論 文 内 容 要 旨

題目 Sufficient intake of high-fat food attenuates stress-induced social avoidance behavior

(十分量の高脂肪食の摂取はストレス誘発性の社会回避行動を改善する)

著者 Airi Otsuka, Tetsuya Shiuchi, Sachiko Chikahisa, Noriyuki Shimizu, Hiroyoshi Séi

平成 31 年 発行 Life Sciences に掲載予定

内容要旨

心理社会的ストレスは他者との関係がもたらす精神的ストレスの一つであり、社会的なパフォーマンスの低下や精神疾患発症のリスクファクターになりうる。したがって心理社会的ストレスの緩和は、精神疾患を予防し、ヒトのより良い精神状態の維持につながると考えられる。

ストレス負荷を受けると嗜好性が変化することは有名である。ヒトにおいてはストレスを受けると高カロリーな食物の選択性が増加することが報告されている。したがって、高カロリーな食物の摂取にはストレス軽減の効果がある可能性はあるが、高カロリーな食物の継続的な摂取は肥満を引き起こす。肥満に起因する代謝障害は不安様行動のような情動行動の異常を引き起こすことが報告されている。したがって、肥満関連の危険性を抑えたうえでストレス軽減に効果のある高脂肪のレベルを評価することが必要である。

そこで我々は、げっ歯類における心理社会的ストレスの模倣モデルである社会敗北性ストレスモデル (Social defeat stress model: SDS) を用いて、高脂肪食がストレス状態に与える影響を評価し、そのメカニズムの解明することを目的とした。

実験には 8 週齢オス C57BL6/J マウスを用いた。マウスを普通食飼育群、SDS 曝露群、高脂肪食自由摂餌群、高脂肪食自由摂餌 + SDS 曝露群、高脂肪食制限摂餌群、高脂肪食制限摂餌 + SDS 曝露群の 6 群に分けて実験を行った。SDS 曝露群には SDS を与え、高脂肪食自由摂餌群および高脂肪食制限摂餌群には SDS 後 (SDS 非曝露群も同時間) に高脂肪食 (熱量換算で 60% が脂肪分に調整された餌) の食事を与えた。高脂肪食を与える時間は自由摂餌群では 24 時

様式(8)

間、制限摂餌群は SDS 後 2 時間のみとし、制限摂餌群においては高脂肪食摂餌時間以外の 22 時間は普通食を与えた。10 日間の SDS 曝露後に行動実験を行った。

SDS 曝露させたマウスに高脂肪食を自由摂餌させると、SDS 誘発性の社会回避行動の抑制がみられたが肥満を併発した。しかしながら、高脂肪食の制限摂餌群は、肥満を示さずに高脂肪食自由摂餌群と同等の社会回避行動の改善がみられた。一方、社会回避行動の改善を示した高脂肪食制限食餌群の摂取エネルギー量は、SDS 曝露した普通食群と有意差はなかった。したがって高脂肪食の摂餌自体にストレス抑制もしくは緩和効果がある可能性が予想された。一方、SDS 後に与える高脂肪食の量を制限摂餌群の平均摂食量の半分に制限したところ、社会回避行動の抑制効果は消失した。

SDS 曝露群では総じて血中のコルチコステロン濃度および視床下部 CRH 発現の増加がみられた。これは SDS による HPA 軸の活性化によるものと考えられる。しかしながら、慢性的な HPA 軸の活性化を示す副腎肥大は高脂肪食摂餌群では見られなかった。

また、肝臓における代謝関連遺伝子の発現をリアルタイム-PCR で測定したところ、SDS 曝露下での高脂肪食摂餌によって肝臓におけるコレステロール代謝関連遺伝子の発現が増加していることが示された。SDS 非曝露の高脂肪食自由摂餌群のみ血中のコレステロール濃度が有意に高値を示したことから、SDS 曝露はコレステロール代謝を促進させている可能性が示唆された。

以上の結果より、SDS 誘発性の社会回避行動は十分量の高脂肪食によって抑制されるが、不十分量の高脂肪食の摂餌では抑制できないことが明らかとなった。そして、この高脂肪食のメカニズムにはコルチコステロン代謝にも寄与するコレステロール代謝機構が関係してい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 1409 号	氏 名	大塚 愛理
審査委員	主査 大森 哲郎 副査 阪上 浩 副査 富田 江一		

題目 Sufficient intake of high-fat food attenuates stress-induced social avoidance behavior

(十分量の高脂肪食の摂取はストレス誘発性の社会回避行動を改善する)

著者 Airi Otsuka, Tetsuya Shiuchi, Sachiko Chikahisa, Noriyuki Shimizu, Hiroyoshi Séi

平成 31 年発行 Life Sciences 第 219 号 に掲載予定
(主任教授 勢井 宏義)

要旨 心理社会的ストレスは他者との関係がもたらす精神的ストレスの一つであり、精神疾患発症のリスクファクターである。一方、ストレス負荷による高カロリー食の摂取促進がヒトや動物で知られている。高カロリー食によるストレス軽減効果についてのエビデンスも報告されているが、高カロリー食の継続摂取は肥満を誘発し、逆に、健康障害を引き起こす。そこで、申請者らは、マウスでの social-defeat stress (SDS)を心理社会的ストレスの実験的モデルとし、肥満を発生させない量の高カロリー食、特に、高脂肪食の SDS に対する効果とそのメカニズム解明を目的として研究を行った。

得られた結果は以下のとおりである。

1. マウスに SDS を与えると社会性障害の指標とされる社会回避行動が有意に増加した。しかし、SDS 直後、通常食を高脂肪食に変更した群（自由摂餌群）においては社会回避行動の増加は見られなかった。
2. 高脂肪食による社会回避行動の抑制効果は、自由摂餌群だけではなく、高脂肪食摂餌を SDS 後 2 時間に制限した群（2 時間摂餌群）でも同等の効果が見られた。
3. 高脂肪食自由摂餌群では精巣上体脂肪および体重の増加が見られたが、2 時間摂餌群ではそのような肥満を呈さなかった。
4. 高脂肪食 2 時間摂餌群が摂取した量の半分を投与した群（半量摂餌群）では、社会回避行動の抑制効果は見られなかった。
5. 高脂肪食の自由摂餌群および 2 時間摂餌群では、SDS 誘発性のストレス応答（視床下部 CRH の mRNA 発現および血漿コルチコステロン濃度の増加）に影響がなかったが、半量摂餌群では SDS 誘発性の血漿コルチコステロン濃度上昇が見られなかった。
6. 高脂肪食の自由摂餌群および 2 時間摂餌群では、肝臓における Cyp7a1 の mRNA 発現が増加していたが、半量摂餌群では変化が見られなかった。

以上の結果から、高脂肪食は肥満を発生しない量であっても心理社会的ストレスによる行動変容を軽減する効果を持つことが明らかとなり、そのメカニズムとして、ステロイドおよびコレステロール代謝の関与が示唆された。本研究は、食事によって心理社会的ストレスをコントロールできる可能性を提示しており、精神疾患の予防という観点から、医学に貢献するところ大であり、学位授与に値すると判定した。