九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

# Studies on the photoperiodic and nutritional regulation in stress and mood in mammals

大塚, 剛司

https://hdl.handle.net/2324/1500775

出版情報：九州大学, 2014, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏　　名　：大塚　剛司

論文題名　：Studies on the photoperiodic and nutritional regulation in stress and mood in mammals
(哺乳類におけるストレスと情動の光周性制御機構とその栄養学的調節に関する研究)
区　　分　：甲

# 論　文　内　容　の　要　旨

温帯地域に生息する動物は日長を指標にして環境の季節変化を読み取り、様々な生理機能や行動に季節リズムを示す。この性質は光周性と呼ばれ、繁殖や代謝機能のほか、ストレス反応や情動行動を制御する。光周性はヒトの情動にも深く関わり、特定の季節に抑うつ症状を示す季節性感情障害（冬季うつ病）が知られる。これまで、繁殖に関する光周性制御機構の研究は広く進展しているが、ストレスや情動に関する光周性制御機構はほとんど解明されていない。これを解明できれば、家畜の生産性やヒトの季節性感情障害の機序解明および治療法の開発に貢献できる。しかし、ストレスや情動行動の光周性を示す有用な動物モデルが確立されておらず、当該研究は著しく停滞している。本研究では、様々なマウス・ラット系統に着目してストレスや情動の光周性に関する動物モデルを確立すること、ならびにそのモデルを用いて栄養学的な制御法を見出すことを目的とした。

まず、高ストレス感受性と季節繁殖性を有する F344 ラットを用いて、ストレスを制御する視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸の光周性制御機構を解析した。短日条件では長日条件に比べて、齧歯類の主要グルココルチコイドであるコルチコステロンの分泌リズムの亢進がみられたが、繁殖の光周性を制御するメラトニンを投与しても分泌リズムに変化が見られず、HPA 軸の光周性はメラトニン非依存的であることが解明された。一方、コルチコステロンの上位ホルモンである ACTH に対するコルチコステロン分泌反応が短日条件で亢進しており、副腎の感受性が HPA 軸の光周性の鍵であることが明らかとなった。さらに、メラトニンをほとんど合成できず周年繁殖性である C57BL/6J マウスにおいても、短日条件でコルチコステロンの分泌リズムの亢進が見られたことから、繁殖の光周性とストレスに関する光周性は独立的であることが示唆された。

C57BL/6J マウスが HPA 軸の光周性反応を有することから、このマウス系統がストレスや情動に関する光周性の有用な動物モデルとなる可能性が示唆される。そこで次に、C57BL/6J マウスにおける情動行動の光周性について調査した。その結果、短日条件の C57BL/6J マウスでは、長日条件のマウスに比べて、強制水泳試験（FST）の無動時間（うつ様行動）が高い値を示した。それに伴い、情動を制御する脳内セロトニン（5-HT）含量の低下や、5-HT の前駆体である L-トリプトファン（L-Trp）の脳内含量の低下、また L-Trp と血液脳関門で競合する大分子中性アミノ酸（LNAAs）との血漿濃度比（L-Trp/LNAAs）の低下が見られた。さらに、グルコース負荷に対する血中グルコースや血漿インスリンの反応性、およびスクロース嗜好性にも日長の影響が強く見られた。短日条件の C57BL/6J マウスで観察されたこれらの行動学的・生理学的反応は、季節性感情障害の症状をよく反映している。以上の結果から、C57BL/6J マウスはストレスや情動の光周性制御機構、ひいては季節性感情障害の機序を明らかにする上で有用なモデル動物となる可能性が示唆された。

次に、C57BL/6J マウスを用いて、短日条件における情動行動変化の栄養学的な制御を試みた。短日条件のマウスで見られる脳内の 5-HT 含量低下を栄養学的に補完するには、血中の L-Trp/LNAAs を増加させる必要がある。そこで、L-Trp/LNAAs の異なるタンパク質（カゼイン、グルテン、大豆タンパク質、α-ラクトアルブミン）を配合した餌をマウスに与え、短日条件における不安様行動や

うつ様行動に見られる影響を解析した。短日条件では長日条件に比べて、オープンフィールド試験（OFT）における中央滞在時間が有意に減少していたが、この減少はα-ラクトアルブミン配合餌を給餌したマウスで解除された。この結果は、α-ラクトアルブミンの抗不安様効果を示唆する。また、各種タンパク質配合餌の事前給餌が情動行動に及ぼす影響を検討した結果、グルテン配合餌を事前摂取したマウスにおける OFT の中央滞在時間の延長（抗不安様効果）や、大豆タンパク質配合餌の事前摂取による FST の無動時間の減少（抗うつ様効果）が確認された。

本研究により、周年繁殖性のため従来は光周性研究に不向きと考えられてきた C57BL/6J マウスが、HPA 軸や情動行動の光周性を強く示すことが解明された。また脳セロトニン神経系の光周性に基づいて、短日条件における情動行動を制御可能なタンパク質源を見出した。これらの結果は、ストレスと情動の光周性研究における新しいモデル動物を提供し、畜産動物の生産性制御やヒトの季節性感情障害の機序解明および治療法の開発に重要な知見をもたらすものである。