

さ と う と も い

氏 名 佐藤友威
学 位 博 士 (医学)
学 位 記 番 号 新大博(医)第1664号
学位授与の日付 平成16年12月28日
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
博 士 論 文 名 Hypothalamic dopaminergic receptor expressions in
anorexia of tumor-bearing rats
(担癌ラットの食欲不振における視床下部ドーパミン
レセプターの発現について)

論文審査委員 主査 教授 畠山勝義
副査 教授 板東武彦
副査 教授 青柳 豊

博士論文の要旨

背景：一日の食事量 (FI) は一日の食事回数 (MN) と1回の食事量 (MZ) の積、つまり $FI = MN \times MZ$ で表されると考えられる。MN と MZ の一方が増加すると他方が減少し、一定の FI を保つと考えられる。よって、MN と MZ はそれぞれ、対照的な働きをする別々の、しかし密接に関連した中枢で調節されていると考えられる。視床下部腹内側核 (俗にいう満腹中枢) と、外側視床下部 (俗にいう食欲中枢) は、電気生理学的、神経化学的、機能的に対照的な関係を持ち、それぞれが神経線維によって密接に結合している。我々は、これらがそれぞれ MN と MZ の調節に重要な役割を果たすものと考えた。過去において、マイクロダイアリシス法を用いた検索によって、正常ラットでは、それぞれの核におけるドーパミン濃度の変化が MN と MZ の調節に関与していることが報告してきた。食欲不振の担癌ラットモデルにおいても、食事パターンの変化によって視床下部腹内側核と外側視床下部のドーパミン濃度の変化に異常をきたすことを報告した。つまり癌の食欲不振には、視床下部におけるドーパミンの神経伝達の異常が関与していると考えられる。そこで視床下部腹内側核と外側視床下部におけるドーパミンレセプターの発現を調べるために以下の実験を行った。

方法：以前より当研究室で用いられている、確立した、メチルコランサレン (MCA) によって誘発された肉腫モデルを用いた。担癌ラットと正常ラットをラット食事計 (持続的に MN と MZ、FI を測定し、コンピューターに記録できる装置) に留置し、食事パターンを測定した。

実験1：担癌ラットが食欲不振に陥った段階で、ラットを義死させ、それぞれのラットの視床下部腹内側核と外側視床下部の組織を採取し、ドーパミンレセプターのなかで主要なものである D1 と D2 レセプターの mRNA の発現を RT-PCR 法を用いて測定した。

結果1：以前にも報告しているように、担癌ラットの食欲不振のパターンは、当初 MN の減少により FI が減少するものの、MZ の増加によって一時的に補われる。しかし、翌日には MZ も減少し始め、FI の減少が顕著となる。この時、担癌ラットでは正常ラットに比べて、

腹内側核、外側視床下部の D1 と D2 レセプターいずれの発現も増強していた。

実験 2 : 次にこれらのレセプターの変化が食事パターンに及ぼす変化を調べるため、あらかじめ腹内側核、または外側視床下部にカニューレションを行った食欲不振の担癌ラットと正常ラットに、D1 または D2 レセプター拮抗剤を注入し、食事パターンを測定した。

結果 2 : D1 レセプター拮抗剤 (SCH23390) を腹内側核に注入すると、正常ラットでは FI に変化を認めなかったが、担癌ラットでは主に MZ の減少によって FI が減少した。SCH23390 を担癌ラットの外側視床下部に注入しても FI、食事パターンに変化は無かった。D2 レセプター拮抗剤 (スルピリド) を腹内側核に注入すると、担癌ラットでは MN の増加によって、また正常ラットでは MZ の増加によって、それぞれ FI が増加した。FI の増加は有意に担癌ラットで大きかった。スルピリドを担癌ラットと正常ラットの外側視床下部に注入すると、いずれも MN の増加によって FI が増加した。FI の増加は有意に担癌ラットで大きかった。

考察・結語 : 癌の食欲不振に、視床下部ドーパミン濃度の変化だけでなくそのレセプターの変化も関与すると考えられた。MCA 肉腫を用いた食欲不振の担癌ラットモデルに於いて観察される特有の食欲不振のパターンに関して、視床下部腹内側核、外側視床下部の D2 レセプターの発現の増強によって MN が減少し、腹内側核の D1 レセプターの発現の増加が一時的な MZ の増加に関与する可能性が考えられた。

審査結果の要旨

生体の 1 日の食事量 (FI) は 1 日の食事回数 (MN) と 1 回の食事量 (MZ) の積、すなわち $FI = MN \times MZ$ で表される。MN と MZ の一方が増加すると他方が減少し、一定の FI を保つと考えられている。したがって、MN と MZ はそれぞれ対照的な働きをする別々の、しかしながら密接に関連した中枢で調節されていると考えられる。視床下部腹内側核 (満腹中枢と呼ばれている) と外側視床下部 (食欲中枢と呼ばれている) は、電気生理学的に、神経化学的に、また機能的に対照的な関係を持ち、それぞれが神経線維によって密接に結合している。申請者は、これらがそれぞれ MN と MZ の調節に重要な役割を果たしていると考え、過去においてマイクロダイアリシス法を用いた検索によって、正常ラットではそれぞれの核におけるドーパミン濃度の変化が MN と MZ の調節に関与していることを報告してきた。また食欲不振の担癌ラットモデルにおいも、食事パターンの変化によって視床下部腹内側核と外側視床下部のドーパミン濃度の変化に異常をきたすことを報告した。すなわち癌による食欲不振には、視床下部におけるドーパミンの神経伝達の異常が関与していると考えられる。そこで今回申請者は、視床下部腹内側核と外側視床下部におけるドーパミンレセプターの発現を研究するために、以下の実験を行った。[方法] 以前より申請者らの研究室で用いられ確立されている、メチルコランサレン (MCA) によって誘発された肉腫ラットモデルを用いた。担癌ラットと正常ラットをラット食事計 (持続的に MN と MZ、FI を測定し、コンピューターに記録できる装置) に留置し、食事パターンを測定した。

実験 1 : 担癌ラットが食欲不振に陥った段階で、ラットを犠牲させ、それぞれのラットの視床下部腹内側核と外側視床下部の組織を採取し、ドーパミンレセプターのなかで主要なものである D1 と D2 レセプターの mRNA の発現を RT-PCR 法を用いて測定した。

実験 2 : 次にこれらのレセプターの変化が食事パターンに及ぼす変化を調べるため、あらかじめ視床下部腹内側核または外側視床下部にカニューレションを行った食欲不振の担癌ラットと正常ラットに、D1 または D2 レセ

プター拮抗剤を注入し、食事パターンを測定した。

[結果] 担癌ラットの食欲不振のパターンは、当初 MN の減少により FI が減少するものの、MZ の増加によって一時的に代償された。しかし、翌日には MZ も減少し始め、FI の減少が顕著となった。この時、担癌ラットでは正常ラットに比べて、視床下部腹内側核、外側視床下部の D1 と D2 レセプターいずれの発現も増強していた。一方、D1 レセプター拮抗剤 (SCH23390) を視床下部腹内側核に注入すると、正常ラットでは FI に変化を認めなかったが、担癌ラットでは主に MZ の減少によって FI が減少した。また D1 レセプター拮抗剤を担癌ラットの外側視床下部に注入しても FI、食事パターンに変化は認められなかった。D2 レセプター拮抗剤 (スルピリド) を視床下部腹内側核に注入すると、担癌ラットでは MN の増加によって、また正常ラットでは MZ の増加によって、それぞれ FI が増加し、FI の増加は有意に担癌ラットで大きかった。D2 レセプター拮抗剤を担癌ラットと正常ラットの外側視床下部に注入すると、いずれも MN の増加によって FI が増加し、FI の増加は有意に担癌ラットで大きかった。

以上、癌の食欲不振には視床下部ドーパミン濃度の変化だけでなく、そのレセプターの変化も関与すること、MCA 肉腫による食欲不振の担癌ラットモデルに於いて観察される特有の食欲不振のパターンに関して、視床下部腹内側核、外側視床下部の D2 レセプターの発現の増強によって 1 日の食事回数が減少し、視床下部腹内側核の D1 レセプターの発現の増加が一時的な 1 回の食事量の増加に関与することを明らかにした点に論文の価値があるものと考えられる。