

課題番号 69

## セロトニンが関わる加齢性肥満のメカニズム解明

### [1] 組織

代表者：田中 美歩

(東京都医学総合研究所)

対応者：佐々木 一益

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

笠井 慎也 (東京都医学総合研究所)

池田 和隆 (東京都医学総合研究所)

研究費：物件費 10 万円

### [2] 研究経過

セロトニンは睡眠や体温調節、摂食などの恒常性を維持し、気分障害や自閉症スペクトラム障害など多くの精神・神経系疾患に関わる。近年の競争社会では多くの人が不安に苛まれ、また一方では肥満の増加は健康衛生上の世界的な問題となっている。ヒトにおいて不安の亢進は過食・肥満を引き起こすイメージがある。しかし、SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取込阻害薬) である *sibutramine* やセロトニン 2C 受容体作動薬である *lorcaserin* は抗肥満薬であり、「不安」「過食」「肥満」がどのように関連し、独自の分子・細胞経路によって引き起こされているかは明らかではない。本申請研究では、セロトニントランスポーター遺伝子欠損マウスを用いて、セロトニンが制御する不安行動が、加齢による肥満にどのように影響を及ぼすか明らかにする。加齢研対応研究者は研究代表者の研究室を訪れ、解析の打ち合わせを行った。



図1 セロトニントランスポーター遺伝子ホモ欠損マウス (左) と野生型マウス (右)

以下、令和2年度研究活動状況の概要を記す。

セロトニントランスポーター遺伝子欠損マウスは、成長期直後 (3ヶ月齢) にはその体重や見た目にホモ遺伝子欠損マウスおよび野生型マウス間での差異が見られない (図1)。本研究では、セロトニントランスポーター遺伝子欠損マウスにおいて、加齢による体重変化と主要組織の重量変化を解析した。遺伝子欠損マウスおよび野生型マウス間で重量に差異が見られた組織については、組織学的検討を行った。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、セロトニントランスポーター遺伝子ホモ欠損マウスは野生型マウスと比較して、6-7ヶ月齢において有意な体重亢進が見られた。ヘテロ遺伝子欠損マウスも野生型マウスと比較して体重亢進の傾向にあるが、統計学的に有意な変化は見られなかった。主要組織については、肝臓の湿重量に有意な亢進が見られた。肝臓の湿重量変化は体重亢進量の約半分ほどで、残りの半分は主要臓器以外の重量変化であると考えられる。

第2に、6-7ヶ月齢のセロトニントランスポーター遺伝子ホモ欠損マウスの肝臓では、正常な肝小葉も部分的には観察されたが、大部分の肝小葉で幹細胞の減少あるいは細胞核の異常が観察された。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により加齢研対応者と研究代表者との交流が飛躍的に活性化し、加齢研対応者の遺伝子改変マウス解析技術の取得と向上に繋がった。ヒトのセロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域にはリピート型の多型があり、遺伝子発現量に影響を及ぼすことなどが報告されていることから、ヒトにおいてもセロトニントランスポーター遺伝子に起因する加齢性肥満が引き起こされている可能性がある。加齢性肥満はQOLなどの低下を引き起こすことから、本研究成果は健康維持のための施策策定にもつながり、今後の発展が期待される。研究成果は現在英文雑誌への投稿準備を進めている。

[4] 成果資料

(1) Kasai S, Ikeda K, Takada T, Shiroishi T, Koide T. Molecular signatures of low alcohol consumption in wild-derived mice. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP2021) Virtual Congress, web 開催, 2021.2.26-28.

(2) 笠井慎也, 池田和隆, 高田豊行, 城石俊彦, 小出剛. 野生由来近交系マウス系統におけるアルコール低嗜好性の脳内遺伝子メカニズム. NPBPPP2020 合同年会, Web 開催, 2020.8.21-23.