

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	後藤 伸子
論文題目	Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity (中枢神経系におけるレプチン作用の障害が肥満に合併するうつ病に關与する)		
(論文内容の要旨)			
【緒言】肥満はうつ病を高頻度に合併する。本研究は、肥満の key 分子であるレプチンの抗うつ作用と、肥満に合併するうつ病態におけるレプチンの意義について検討した。 【方法】・実験動物：レプチンの抗うつ作用の意義の解析には、レプチン欠損遺伝性肥満 ob/ob マウスおよびレプチン過剰発現トランスジェニック (LepTg) マウスを用いた。肥満におけるうつ病態の解析には、6 週齢のオス C57BL/6J マウスに 16 週間 60%高脂肪食 (HFD)を負荷した食事性肥満モデル (DIO)マウスを用い、対照群には正常食 (CD)を負荷した。・うつ病態の解析法：強制水泳テスト (FST) および Sucrose preference テスト (SPT) を用いた。・レプチンの抗うつ作用：テストの 24、2.5、0.5 時間前に、レプチンを皮下投与 (0.3、1、3 mg/kg)あるいは側脳室内投与 (1 μg/2 μl)し、FST により解析した。・レプチン皮下投与後 c-Fos 陽性細胞数：免疫組織化学法により検討した。・BDNF-TrkB 系の検討：BDNF たんぱく質含有量は ELISA 法、BDNF の受容体である TrkB 受容体たんぱく質発現量は Western blotting 法により解析した。BDNF および TrkB 受容体の阻害薬である K252a は側脳室内投与を行った。 【結果】<u>レプチンの抗うつ作用</u> CD マウスにレプチンを皮下投与すると有意の抗うつ作用が認められ、その効果は三環系抗うつ薬であるデシプラミン (DMI) 皮下投与と同程度であった。また、レプチン側脳室内投与でも有意の抗うつ作用が認められた。<u>レプチン遺伝子改変動物におけるうつ行動の解析</u> ob/ob マウスでは著明なうつ状態が認められ、レプチン皮下投与により、体重は変化しなかったが、うつ状態は野生型マウスにレプチンを皮下投与したレベルにまで改善した。一方、LepTg マウスではうつ状態が有意に減少していた。<u>DIO マウスにおけるうつ行動の解析</u> DIO マウスは著明な体重増加が認められ、CD マウスで認められたレプチン皮下投与による摂食抑制作用が消失していた。DIO マウスでは FST および SPT の双方で著明なうつ状態が認められた。この DIO マウスの餌を HFD から CD へ 3 週間変更すると、肥満が軽減し、それに並行してうつ状態が有意に改善した。<u>DIO マウスにおけるレプチン作用の減弱</u> DIO マウスでは CD マウスで認められたレプチン皮下投与による抗うつ作用は認められなかったが、DMI による抗うつ作用は認められた。また、レプチン側脳室内投与による抗うつ作用も認められなかった。CD マウスではレプチン皮下投与により、海馬の c-Fos 陽性細胞数が増加したが、DIO マウスでは変化が認められず、レプチン作用の減弱が明らかになった。<u>レプチンの抗うつ作用における海馬 BDNF-TrkB 系の関与</u> CD マウスではレプチン投与により海馬の BDNF タンパク質含有量は有意に増加し、しかも、レプチンの抗うつ作用は K252a 投与により消失した。一方、DIO マウスでは、海馬の BDNF タンパク質含有量は有意に減少しており、レプチン投与による変化も認められなかった。しかし、			

BDNF の抗うつ作用は、CD マウスと同様に、DIO マウスにおいても認められた。
【結論および考察】レプチンの抗うつ作用を証明した。DIO マウスではうつ状態が増強しており、その原因の一部として海馬におけるレプチン抵抗性の存在が証明され、肥満の軽減によりそのレプチン抵抗性は消失した。また、レプチンの抗うつ作用の下流には BDNF-TrkB 系が関与する可能性が示された。
(論文審査の結果の要旨)
【緒言】肥満はその重症度に応じてうつ病を高頻度に合併する。本研究は、肥満の key 分子であるレプチンの抗うつ作用と、肥満に合併するうつ病態におけるレプチンの意義について検討した。【方法】肥満関連モデルマウスとして、レプチン欠損遺伝性肥満 ob/ob マウス、レプチン過剰発現トランスジェニック (LepTg)マウス、60%高脂肪食 (HFD)誘発肥満 (DIO)マウスを用いた。うつ病態解析には、強制水泳テストおよび Sucrose preference テストを用いた。【結果】レプチン皮下投与で抗うつ作用が認められた。ob/ob マウスでは対照に比べて著明なうつ状態が認められ、レプチン投与によりうつ状態は改善した。一方、LepTg マウスではうつ状態が有意に減少していた。DIO マウスでは、著明なうつ状態が認められ、レプチンによる抗うつ作用は消失していた。この DIO マウスの餌を HFD から正常食へ 3 週間変更すると、うつ状態は有意に改善し、レプチンの抗うつ作用も確認された。レプチン投与により海馬の c-Fos 陽性細胞数および Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)含量が有意に増加したが、DIO マウスではこれらの変化は認められなかった。また、レプチンの抗うつ作用は BDNF の受容体である TrkB 受容体の阻害薬 K252a によって消失した。
【結論】レプチンは抗うつ作用を有するが、肥満モデルマウスはうつ状態にあり、その原因の一つとして海馬におけるレプチン作用の減弱が示唆された。
以上の研究は、肥満に合併するうつ病態におけるレプチンの意義の解明に貢献し、肥満病態の理解に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 2 3 年 8 月 2 2 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降