

**【目的】** 世界人口の約 3 分の 1 が肥満もしくは過体重である現代において、肥満症として包含される一連の代謝性疾患、脳・心血管病、がんの治療に多大な医療コストが費やされている。多くの肥満者が動物性脂肪に対して強い嗜好性を示して必要量以上のカロリーを摂取し、様々な抗肥満治療を施しても改善されず、リバウンドを繰り返すケースが少なくない。本研究では、マウスの恐怖や不安制御に関わる分界条床核 (BNST) に存在するストレス応答ホルモンであるコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 産生ニューロン (BNST-CRH ニューロン) に着目し、マウスが動物性脂肪を摂取する度に光遺伝学的手法により時間的な遅延を伴うことなく BNST-CRH ニューロンを選択的に活性化することによって脂肪嗜好性と総摂取量を同時に抑制出来る可能性を検証した。

**【方法】** 1. 動物性脂肪摂取直後に BNST-CRH ニューロンを無侵襲に刺激するため、対照マウスである C57BL/6J マウスと CRH Cre ノックインマウスの BNST にチャネルロドプシン (ChR2) をコードするアデノ随伴ウイルス (AAV) を接種し、光刺激により無侵襲で随意に BNST-CRH ニューロンのみを活性化できるモデルマウスを作製した。2. 作製したモデルマウスを食嗜好性測定ケージで飼育し、ラード主体の高動物性脂肪餌 (HFD) および蔗糖主体の高炭水化物餌 (HCD) それぞれの摂取量を測定した。HFD 側に赤外線ゲートを設置し、HFD 摂食時に連動して光刺激を与え、BNST-CRH ニューロンを活性化させた。さらに、各餌へのアクセス回数、摂食時間、摂食量、嗜好性を計測した。3. HFD の摂食抑制効果を確認した後、赤外線ゲートを外し、自由摂食下における HFD 摂取量低下を確認し、脂肪嫌悪記憶の定着を検証した。

**【結果】** C57BL/6J マウス BNST ニューロンに AAV ベクターを用いて ChR2 を発現させ、脂肪摂取直後に BNST ニューロンを光刺激すると、予想通り、脂肪摂取量が減少し炭水化物嗜好性が増加した。総摂取カロリー量は 20%、減少し (下図左)、行動量は約 50%、減少した。また光刺激終了後においても、脂肪摂取抑制効果は 2 日間以上持続した。そこで、CRH Cre マウスの BNST ニューロンに flox-ChR2-YFP をコードする AAV ベクターを感染させ、BNST-CRH ニューロン特異的に光刺激を施した。BNST-CRH ニューロンに限定して刺激すると、CRH Cre マウスでは光刺激による嗜好性変化は観察されたが、C57BL/6J マウスと異なり総摂取カロリー量の減少は観察されなかった (下図右)。以上の結果から、総摂取カロリー量の制御には BNST からの CRH ニューロン以外の神経連絡経路の関与が示唆された。

光刺激による食嗜好性と総接種カロリー量の変化

