

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1559 号	氏名	穂苅 早織
審査委員	主査 富田 江一 副査 沼田 周助 副査 竹谷 豊		

題目 Social stress alters sleep in FGF21-deficient mice
(FGF21 欠損マウスにおいて社会的ストレスが睡眠へ及ぼす影響)

著者 Saori Hokari, Sachiko Chikahisa, Tetsuya Shiuchi, Yoshiaki Nakayama, Morichika Konishi, Seiji Nishino, Nobuyuki Itoh, Hiroyoshi Séi
 2022年10月13日発行 Brain Research Bulletin 第191巻
 40ページから47ページに発表済
 DOI:10.1016/j.brainresbull.2022.10.005
 (主任教授 勢井 宏義)

要旨 線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor; FGF) 21 は、様々な栄養素の代謝に関わるホルモン様因子である。近年、その中枢神経系における役割が注目されており、特にストレス応答における重要な役割が報告されている。

ストレスは睡眠にも影響を与えることが知られている。特に社会的ストレスと睡眠については、ヒトやげっ歯類において、関連を裏付ける報告が多数存在する。一方、その関連性の機序については依然として不明である。そこで申請者らは、睡眠と社会的ストレスとの相互関連の機序解明を目的として、FGF21 が関与するという仮説を立て、FGF21 欠損 (KO) マウスを用いた検証を行った。社会的ストレスとしては、代表的な社会的敗北ストレス (social defeat stress; SDS) を用いた。得られた結果は以下の通りである。

様式(11)

1. SDS 非曝露下のベースラインでは、野生型(WT)マウスと KO マウスとの間に、体重、体温、運動量、睡眠・覚醒量、ノンレム睡眠期の脳波における徐波成分の強さ（睡眠深度）、およびそれらの日内リズムに差異はみられなかった。
2. SDS 曝露によって、KO マウスでのみ、ノンレム睡眠量の増加と覚醒量の減少が認められた。また、睡眠深度も KO マウスでのみ増大した。
3. SDS 曝露によるマウスの行動変容を評価するために、社会的相互作用テストを実施したところ、KO マウスでのみ社会回避行動が増大した。
4. WT マウスにおける血中 FGF21 濃度は SDS 曝露によって増加した。FGF21 によって合成が促進され、睡眠発生機構への関与が報告されているケトン体も、SDS 曝露前には差が見られなかったが、暴露後は KO マウスに比べ WT マウスで高値を示した。
5. SDS 曝露による脳での遺伝子発現の変化をマイクロアレイによって網羅的に解析し、候補遺伝子を選抜した上で、リアルタイム-PCR を行った。その結果、視床下部、皮質、海馬、扁桃体において、gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha2 (*Gabra2*)の発現に WT マウスと KO マウスの間で差異が見られ、WT マウスでのみ低下していた。

以上の結果から FGF21 はケトン体産生や *Gabra2* 発現などの調節を介して、SDS 曝露による睡眠および行動への影響を緩和する役割を担っている可能性が示唆された。本研究は社会的ストレスによって引き起こされる各種障害に対して、食環境を介した新たな予防法の開発などにつながる新知見を提示しており、行動神経科学の発展にも寄与すること大である。よって、学位授与に値すると判定した。