

亜鉛欠乏ラットにおける摂食周期とセロトニンに関する研究

佐藤 大介, 矢野 史子
(近畿大学生物理工学部*)

Studies on Cyclic Feed Intake and Serotonin in Zinc Deficient Rats

Daisuke SATO, Fumiko YANO
School of Biology-Oriented Science and Technology, Kinki University

Summary

It has been reported that change of serotonin (5HT) secretion in rat brain might induce a periodical change of feed intake in zinc deficient rats. To prove that 5HT is engaged in feeding cycle in Zn deficient rat, agonist and antagonist of 5HT receptors were administered into rat brains in this experiment.

In experiment 1, 8-OH-DPAT was administered into lateral ventricle of zinc deficient rats for 14 days. The 8-OH-DPAT has been known to activate 5HT_{1A} receptor and suppress 5HT secretion in brain. Periodical change of feed intake due to zinc deficiency didn't appear while the 8-OH-DPAT was administered, and the periodical change appeared after the 8-OH-DPAT dose ends. This result suggests that 5HT secretion rate in the brains participates in feeding cycle.

In experiment 2, mianserine was administered into lateral ventricle of zinc deficient rats for 14 days since feeding depression in zinc deficiency might be controlled through the 5HT_{2C} receptor, which has been shown to be involved in suppression of feeding frequency. However, periodical change of feeding rate, which appeared in zinc deficiency, was not disappeared by mianserine dose. Hence it is suggested that 5HT_{2C} receptor is not involved in regulations of periodical feeding pattern in zinc deficient rats.

ラットに低亜鉛飼料を給与すると、摂食量が正常食給与時に比べて減少するだけでなく、3～4日周期で増減することが知られている^{1,2)}。我々は、亜鉛欠乏ラットの視床下部外側野 (Lateral Hypothalamus, LH) でのセロトニン (5HT) 分泌量が摂食量変動のコサインカーブに近似し、しかも摂食周期に1/4周期先行することを示した³⁾。これは亜鉛欠乏がLHでの5HT量の変動を引き起こし、これが摂食周期を誘導する一因になっていることを示唆するものである。しかし、亜鉛欠乏による摂食量の増減が5HT分泌量の変動をもたらしたという可能性も否定できなかった。そこで本試験では、亜鉛欠乏ラットにおける摂食周期の発現に5HTが関与していることを明らかにするために、5HTレセプターアゴニストの8-OH-DPATと、5HTレセプターアンタゴニストのmianserineをオスモティックポンプで低亜鉛試料給与ラットの脳室内に投与して摂食周期への影響を検討した。

実験方法

実験1: Wistar系雄ラット (8週齢・280 g) の側脳室にガイドカニューレ (AG-8 エイコム) を挿入した後、オスモティックポンプ (No. 2002 alzet) を背部皮下に埋め込み、5HT_{1A}レセプターアゴニストの8-hydroxy-2-di-n-

*所在地: 和歌山県那賀郡打田町西三谷930 (〒649-6493)

(propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) 110 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 0.5 $\mu\text{l}/\text{hour}$ の速度で 14 日間投与した。動物導入からオスモティックポンプ埋め込み手術前までは、正常飼料 (Zn : 30ppm) を給与、ポンプ埋め込み後に亜鉛欠乏飼料 (Zn : 0.2ppm) に切り替え、その後の摂食量を毎日測定した。測定に用いた5頭のうち3頭は8-OH-DPAT投与終了後も摂食量を測定し、摂食周期の発現を観察した。

実験2 : 実験1と同様の処理をした動物に、5HT₂レセプターアンタゴニストのミアンセリン (mianserine 200, 400, 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を 0.5 $\mu\text{l}/\text{hour}$ の速度で側脳室へ14日間投与して、摂食量を毎日測定した。測定に用いた5頭のうち2頭は、亜鉛欠乏飼料を給与して摂食周期の発現を確認した後にオスモティックポンプによるミアンセリン投与を行った。

実験結果

実験1 : Fig. 1に8-OH-DPATをオスモティックポンプで側脳室内に連続投与した代表的な2頭 (A, B) の摂食量を示した。ポンプ埋め込み手術日を0日とし、8-OH-DPATの投与が終了する14日目までの摂食量は1部を除いて15~30g/dayを維持し、亜鉛欠乏飼料給与時に見られる摂食周期は発現しなかった。また、8-OH-DPAT投与期間終了後には、3頭ともに摂食量の周期的増減が観察された。14日間の想定投与期間に拘わらず、摂食周期開始日 (12~14日目) を基準にした3頭の平均摂食量と標準偏差は、摂食周期発現前 (8-OH-DPAT投与中) が 23.6 ± 3.0 g に対し、摂食周期発現後 (8-OH-DPAT投与終了後) には 19.0 ± 7.6 g となった。

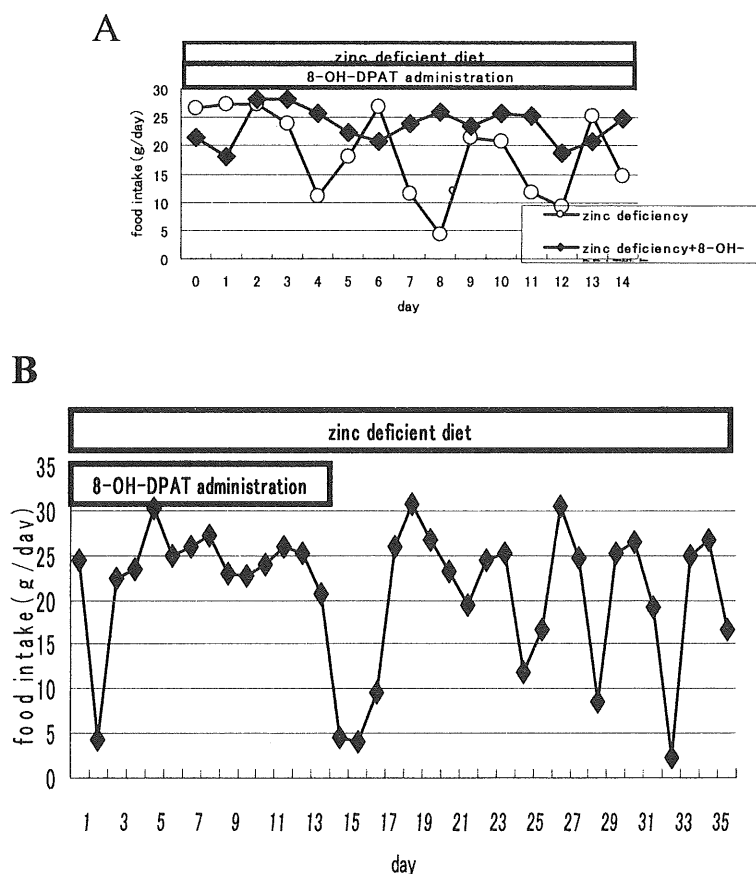


Fig. 1 A. Feeding pattern of a zinc deficient rat (—○—) and a zinc deficient rat administered 8-OH-DPAT, 5HT_{1A} receptor agonist (—◆—).
B. 35 days' feeding pattern of the zinc deficient rat that was administered 8-OH-DPAT for the first 14 days.

実験2：Fig. 2に、側脳室内へミアンセリンを連続投与した代表的な2頭（A, B）の摂食量の変化を示した。ミアンセリン濃度は異なるが、いずれも、亜鉛欠乏飼料給与により発現する摂食周期を抑制することはなかった。特に、亜鉛欠乏飼料給与による摂食周期の発現を確認した後にミアンセリン400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を投与しても摂食周期は消失することなく継続して現れていた。

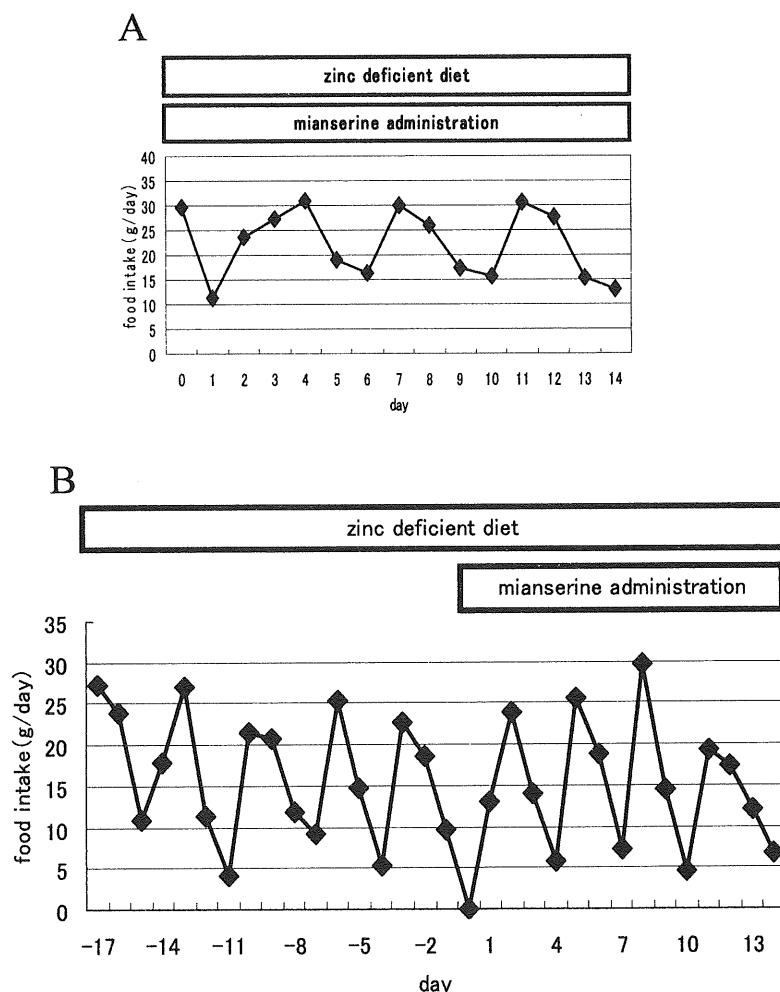


Fig. 2 A. Feeding pattern of zinc deficient rats administered mianserine, 5HT_{2C} receptor antagonist.
B. Feeding pattern of the zinc deficient rat administered mianserine after periodical change of feed intake appeared.

考 察

5HT_{1A}レセプターアゴニストである8-OH-DPATは、シナプス前膜の5HT_{1A}レセプターを活性化し、セロトニンの放出を抑制して食欲亢進を引き起こすことが知られている⁴⁾。実験1の8-OH-DPAT投与で、亜鉛欠乏飼料給与で出現する摂食周期が見られなかったのは、セロトニンの周期的放出が抑制されたためと考えられた。また、8-OH-DPAT投与終了後には摂食周期が現れ、平均摂食量が減少し、摂食量の変動の大きさを現す標準偏差の値も大きくなった。これは、抑制されていたセロトニンの周期的放出が回復したためと考えられる。

8-OH-DPAT投与1日目で摂食量が減少するのはポンプ埋め込み手術の影響と考えられた。また、投与期後半に摂食量が一時低下する現象が見られたが、これはポンプ表面への血液や蛋白質の付着が体液との浸透圧差を利用した薬液排出機能を低下させたか、個体ごとに投与期間に差が生じ投薬が終了したためではないかと考えられた。本試験で、ポンプ埋め込み手術で一時的に摂食量が低下したものの、亜鉛欠乏飼料給与中に8-OH-DPAT投与により摂食周期の消失が見られたことから、動物の摂食状態は飽食時のラットに近いものであったと考えられる。

以上の結果から、亜鉛欠乏時の摂食周期の発現は、亜鉛欠乏状態が引き起こす脳内セロトニン分泌量の変動による特徴的な現象であると考えられた。

実験2は、亜鉛欠乏飼料給与により視床下部外側野で周期的に放出されたセロトニンがシナプス後膜のどの5HTレセプターを介して摂食量に影響を及ぼしているのかを検討するために行ったものである。ミアンセリンは5HT₂レセプターのアンタゴニストで、セロトニンの作用を抑制して摂食量を増加させることが知られている⁵⁾。また5HT_{2C}レセプターサブタイプは食事回数の抑制に興奮的に働くことも認められている⁶⁾。側脳室内へのミアンセリン投与が亜鉛欠乏時の摂食周期を消失させなかったことから、5HT₂レセプターは、亜鉛欠乏時の摂食量減少や摂食周期の発現には関与していないと推察される。5HT₂レセプター以外で食欲を調節する5HTレセプターには5HT_{1B}レセプター、5HT₃レセプターなどがあげられる。今後は、これらのレセプターが亜鉛欠乏時の摂食周期発現に関与しているかどうかを検討する必要があるだろう。

文 献

- 1) Chesters, J.K. and J. Quarterman (1970): Effects of zinc deficiency on food intake and feeding patterns of rats. *Br. J. Nutr.* 24: 1061.
- 2) N. Tamaki (1995): Analysis of cyclic feed intake in rats fed on a zinc-deficient diet and the level of dihydropyrimidinase (EC3. 5. 2. 2). *Br. J. Nutr.* 73: 711.
- 3) 丸山篤史, 矢野史子 (2000): 亜鉛欠乏ラットの摂食周期と脳内セロトニン分泌量の関係 微量栄養素研究 第17集 25.
- 4) Fletcher, A., E.A. Forster, D.J. Bill, G. Brown, I.A. Cliffe, J.E. Hartley, D.E. Jones, A. MacLenachan, K.J. Stanhope, D. J.P. Critchley et al. (1996) Electrophysiological, biochemical, neurohormonal and behavioural studies with WAY-100635, a potent, selective and silent 5-HT_{1A} receptor antagonist. *Behav. Brain Res.* 73: 337.
- 5) Egan, J., C.J. Earley, B.E. Leonard. (1979) The effect of amitriptyline and mianserine on food motivated behaviour of rats trained in a runway: possible correlation with biogenic amine concentration in the limbic system. *Psychopharmacologia.* 61: 143.
- 6) Simansky, K.J. (1996) Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav. Brain Res.* 73: 37.