

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H04924

研究課題名(和文) 脂肪のおいしさとストレスが引き起こす過食の分子生物学的機序の解明と制御

研究課題名(英文) Obesity induced by fat palatability and mental stress

研究代表者

松村 成暢 (Matsumura, Shigenobu)

京都大学・農学研究科・助教

研究者番号：70467413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究によりマウスにコーンオイルなどドーパミンやエンドルフィン分泌を刺激する油脂を与えても肥満しないことが明らかとなった。油脂の摂取は1日の総摂取カロリーを増加させるがエネルギー消費量も同時に増加させ、結果として動物の体重に変化がみられなかったものと考えられる。この現象は、動物の体重維持を目的としたある種の防御機構なのであると考えられる。

コーンオイルを標準飼料とともに与えてもマウスは肥満しないがコルチコステロンを同時に投与すると体重の著しい増加がみられた。コルチコステロンはストレスにより放出されるホルモンであることからストレスが油脂による肥満を増悪させる因子であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本実験によりストレスと高脂肪食の摂取が協調的にはたらき肥満を招く可能性が示された。ストレスは油脂の摂取量を増大させ、エネルギー消費を招くことが肥満の一因となることが考えられる。

しかしながらこれと同時に高脂肪食を食べ過ぎてもストレスなど他の肥満に関連する要因がなければ肥満しないという新たな可能性も示された。これはエネルギー消費量の増加によるものであるが、摂食量だけではなくエネルギー消費量が肥満するかしないかの鍵となることが示された。今後、このメカニズムが明らかになれば脂肪の摂取を気にすることなく美味しく食べて健康な食生活を送る足がかりになるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Generally, high-fat diets cause obesity very rapidly, and the dietary fat contained in the diets is thought to be the most likely cause of hyperphagia and obesity in mice. However, in our current study, voluntary ingestion of corn oil did not cause obesity. We observed that corn oil ingestion increased both the daily caloric intake and energy expenditure. It is still unclear why mice increased their energy expenditure by corn oil ingestion. It might be possible that the increase in energy expenditure by corn oil ingestion was a compensatory mechanism to prevent excessive fat accumulation.

Next, we found that corticosterone (CORT) administration and dietary fat ingestion have synergistic effects on body weight gain. These results suggest that CORT affects metabolic diseases depending on the fat content of a meal. Based on these results, CORT may contribute to a negative cycle that promotes metabolic disease.

研究分野：栄養化学

キーワード：肥満 嗜好性 油脂 ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

霜降り肉やトロ、ドーナツ、ケーキなど脂肪を多く含む食品は我々をやみつきにさせるような魅力的な美味しさ(嗜好性)を持つ。脂肪はカロリーを最も多く食品成分であり、日々飢餓と戦っている野生動物にとって脂肪を選択的に摂取し体脂肪として身体に蓄積することは本来非常に合理的な行動である。しかしながら、食べ物であふれた現代社会では脂肪は肥満を招くとともにそれに関わる生活習慣病の引き金となり、医療費を増大させ社会問題にまでなっている。

死亡を多く含む食品は嗜好性が高いため、ついつい食べ過ぎてしまう。しかしながら、健康人が脂肪を多く含む食品を食べすぎてもすぐに食欲抑制が働き、ただちに肥満してしまうことはない。脂肪の多量摂取に加えて、運動不足などの身体的要因、ストレスなどの精神的な要因が加わることにより肥満に至ってしまうと考えられる。

人はストレスを受けるとより脂肪や砂糖を多く含む食品を食べて無意識にストレスを緩和しようとする。これは脂肪の摂取が快感を生じる報酬系を刺激するためではないかと考えられる。脂肪を多く含む食品を恒常的に食べ続けることにより、食べたあとの快感が減弱し、最終的には渴望感が生まれ摂食が亢進してしまうのである。実際、過食症患者では味に対して興味がなく脅迫的観念により食べ過ぎてしまう。これは脂肪の継続的な摂取が脳報酬系に何らかの変化を及ぼしたためだと考えられる。味細胞や消化管から発せられる過剰なシグナル、体内エネルギー量の過多が個々にもしくは相加的、相乗的に脳神経に何らかの影響を及ぼすものと推察される。

2. 研究の目的

ヒトにおいては脂肪の摂取とストレスが肥満の原因の一つであると考えられている。しかしながら、ヒトと異なりマウスにストレスを与えると一過性に食餌摂取量が増加することはあるが過食には至らず、むしろ拒食を招いてしまう。このため脂肪の摂取とストレスが引き起こす肥満の詳細な機構は明らかではなかった。そこで本研究では脂肪摂取とストレスにより肥満が誘導される機構を新規動物モデルにて検討することを目的とした。

はじめに脂肪の摂取が食欲とエネルギー代謝にどのような影響を及ぼすのか検討を行った。次に、脂肪の摂取とストレスにより引き起こされるマウス過食モデルの作製を試み、このモデルを用いて脂肪の摂取とストレスにより引き起こされる過食の脳内メカニズムの解明を目的として実験を行った。

3. 研究の方法

本研究は京都大学動物実験委員会の承認を受けて実施した。

C57BL/6N、雄性マウス(日本チャールズリバー、横浜)を実験に用いた。明暗12時間サイクルにて飼育し、水と餌(MF:オリエンタル酵母、東京)は自由摂食にて与えた。ラード(日本クレア、東京)およびコーン油(Ajinomoto, 川崎)は給餌箱および給水瓶に入れて与えた。コルチコステロン投与は自由摂食にて行った。コルチコステロンをエタノールに一旦溶解し、任意の濃度に水で希釈し、給水瓶に入れて供与した。

呼気ガス分析

マウスを専用のアクリル製チャンバーに入れ、ポンプにより吸引し呼気ガスを採取した。呼気ガス分析は質量分析(Arco2000、アルコシステム、柏)を用いて経時的に酸素消費量、二酸化炭素排出量を計測した。また、チャンバー上部に設置した赤外線センサーにより行動量も同時に測定した。

組織中 mRNA およびタンパクの解析

採取した組織より mRNA を抽出し、逆転写反応により cDNA を合成した。これを定量 PCR にかけて mRNA の定量を行った。組織中タンパクは組織溶解後の上清を SDS-PAGE/western blot にかけてることにより目的タンパクの定量を行った。

4. 研究成果

マウスを二群に分け、コントロール群には標準飼料のみを自由摂食(コントロール群)で与え、もう片方は標準飼料に加えて、コーン油を給水瓶に入れて与え各群の体重変化を検討した。コーン油を与えても体重に変化は見られなかった(図1)。次にラード、スクロースを給餌器に入れて与え、同様に各群の体重変化を検討した。コーン油と同様にラードでもスクロースでも体重に差はみられなかった(data not shown)。

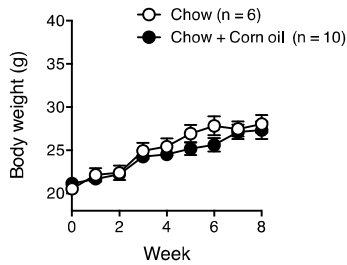


図 1 コーン油の自発的な摂取が体重増加に与える影響。Values are means \pm SEM.

次に、コントロール群には標準飼料のみを対象群には標準飼料に加えてコーン油を 6 週間与えたのちに呼気ガス分析を行った。自発行動量および体重に変化が見られなかったにも関わらず、酸素消費量の顕著な増加が明期暗期ともに観察された(図 2)。

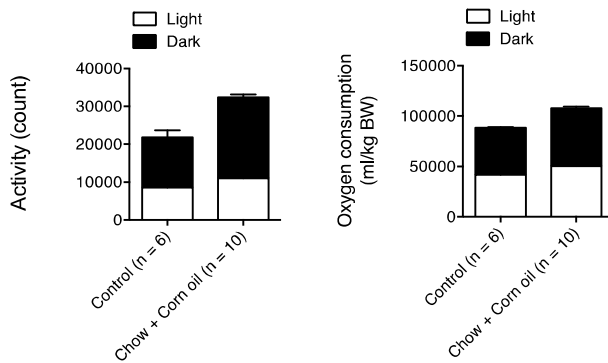


図 2 コーン油の自発的な摂取が自発行動量と酸素消費量に与える影響。Values are means \pm SEM.

コーン油摂取により酸素消費量に有意な増大がみられたため、コーン油の摂取はエネルギー消費量を増大することが示された。そこでエネルギー消費に関わる部位である褐色脂肪組織について検討を行った。褐色脂肪組織において熱産生とエネルギー消費に関わるタンパク質である Uncoupling Protein 1 (UCP1) および褐色脂肪細胞の分化増殖に関わる因子の解析を行ったところ、これら全てでコーン油摂取により発現が増加することが明らかとなった(図 3)。

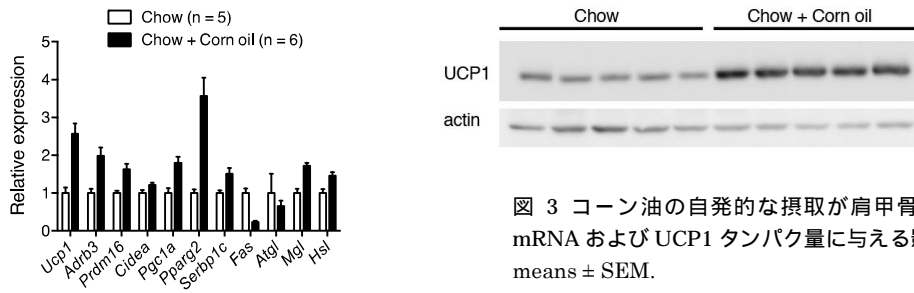


図 3 コーン油の自発的な摂取が肩甲骨間褐色脂肪組織 mRNA および UCP1 タンパク量に与える影響。Values are means \pm SEM.

UCP1 の発現量は交感神経末端より放出されるノルアドレナリンによるアドレナリン受容体刺激および血中脂肪酸の増加により調節されている。そこで、脳から褐色脂肪組織に接続する交感神経を手術により切除し検討を行った。交感神経切除手術を行ったマウス(BSNTX 群)にコーン油を摂取させると、切除していないマウス(sham 群)と比較して有意な体重増加が観察された(図 4)。さらに交感神経切除は褐色脂肪組織 UCP1 発現量を低下させた。

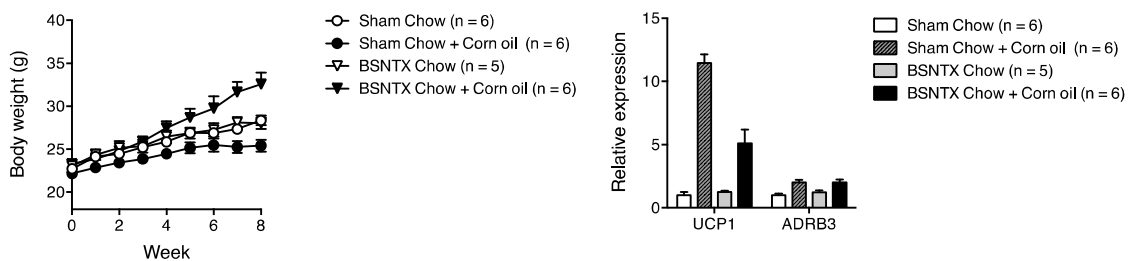


図 4 褐色脂肪組織交感神経切除手術が体重増加および UCP1 発現量に与える影響。Values are means \pm SEM.

ストレスは視床下部脳下垂体副腎系を活性化し、血中のコルチコステロン濃度を上昇させる。給水瓶にコルチコステロンを添加しマウスに自由摂取させると血中のコルチコステロン濃度が上昇することが報告されている。本実験ではコルチコステロン濃度 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調整しマウスに与えた。50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のコルチコステロン投与のみでは何も与えないマウスと比較して体重に変化はみられなかった(data not shown)。50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のコルチコステロンを与え、さらにコーン油を与えた群(Corn oil with CORT 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)でのみ体重の著しい増加が観察された(図5)。

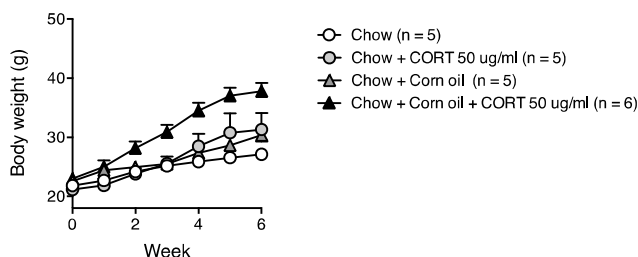


図5 コルチコステロン投与とコーン油自発摂取が体重増加に与える影響。Values are means \pm SEM.

コルチコステロン投与およびコーン油摂取を同時に行うことにより体重増加の著しい変化が観察されたため、脳内で摂食調節に関わる遺伝子の検討を行った。その結果、コルチコステロン投与およびコーン油摂取により摂食を増加させる機能を持つ AgRP (agouti related peptide) の増加が引き起こされることが明らかとなった。

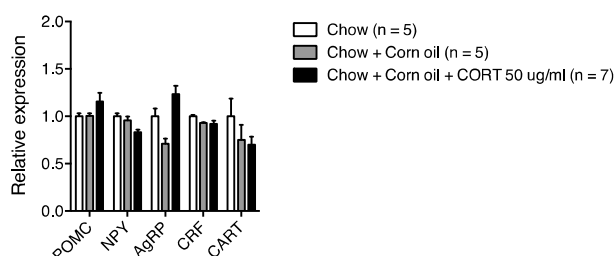


図6 コルチコステロン投与とコーン油自発摂取が視床下部摂食調節ペプチドの発現に与える影響。Values are means \pm SEM.

これまで我々の研究室では脂肪の摂取がドーパミンやエンドルフィン分泌を促進することを報告してきた。これら二つの神経伝達物質は動物に快感をもたらし、さらなる摂食が亢進すると考えられてきた。しかしながら、本実験ではマウスにコーン油などドーパミンやエンドルフィン分泌を刺激する食品を与えても肥満しないことが明らかとなった。これは脂肪の摂取に伴うドーパミンやエンドルフィンが直接肥満に関連するものではないことを示している。

マウスにコーン油を自由摂取させると摂取させない場合と比較して1日の総摂取カロリーは著しく増加するがエネルギー消費量も同時に増加した。この結果として動物の体重に変化がみられなかったものと考えられる。さらにコーン油の摂取は褐色脂肪組織の熱産生タンパクである UCP1 の発現を上昇させたことから、これがコーン油摂取によるエネルギー消費量の増加の一因であると考えられた。なぜ、コーン油を摂取した際に褐色脂肪組織の熱産生を介したエネルギー消費量の増加がみられたのかは不明であるが、動物の体重維持を目的としたある種の防御機構なのではないかと考えられる。

コーン油を標準飼料とともに与えてもマウスは肥満しないがコルチコステロンを同時に投与すると体重の著しい増加がみられた。ストレスを恒常的に感じている人は血中コルチコステロンが高い傾向にある。つまり、今回の結果は高脂肪食およびストレスの両者が肥満の原因であると暗に示すものである。ストレスによって増加したコルチコステロンが脳に働きかけ食欲調節を狂わせてしまっているのかもしれない。

興味深いことにコルチコステロン投与により、摂食促進神経ペプチドである NPY の発現の上昇が観察された。今後さらなる詳細な検討が必要であるが AgRP 発現レベルの増加に伴って摂食が亢進し、体重増加を引き起こしたのものと考えられる。

高カロリー高嗜好性食品は人々を魅了してやまない。健康のために多くの人がこのような食品の摂取を控えようとするが、その美味しさ故に困難であるのが現状である。また、現代はストレス社会とも言われており多く人が精神的なストレスを感じている。このストレスからの回避に快感を有する高カロリー食品が求められ結果として肥満してしまうのだろう。

本実験によりストレスが肥満を招く可能性が示されたが同時に高脂肪食を食べ過ぎても肥満しない可能性も示された。これはエネルギー消費量の増加によるものであるが、摂食量だけではなくエネルギー消費量が肥満するかしないかの鍵となることが示された。今後、このメカニズムが明らかになれば脂肪の摂取を気にすることなく美味しく食べて健康な食生活を送る足がかりになるものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kanki Hideaki, Sasaki Tsutomu, Matsumura Shigenobu, Yokawa Satoru, Yukami Toshiro, Shimamura Munehisa, Sakaguchi Manabu, Furuno Tadahide, Suzuki Takahiro, Mochizuki Hideki	4. 巻 10
2. 論文標題 -arrestin-2 in PAR-1-biased signaling has a crucial role in endothelial function via PDGF-in stroke	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 1375-1380
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41419-019-1375-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoon Young-Sil, Tsai Wen-Wei, Van de Velde Sam, Chen Zhijiang, Lee Kuo-Fen, Morgan Donald A., Rahmouni Kamal, Matsumura Shigenobu, Wiater Ezra, Song Youngsup, Montminy Marc	4. 巻 115
2. 論文標題 cAMP-inducible coactivator CRT3 attenuates brown adipose tissue thermogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E5289 ~ E5297
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1805257115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Matsumura Shigenobu, Ishikawa Fuka, Sasaki Tsutomu, Odanaka Mayuki, Manio Mark Christian C., Fushiki Tohru, Inoue Kazuo	4. 巻 62
2. 論文標題 Voluntary Corn Oil Ingestion Increases Energy Expenditure and Interscapular UCP1 Expression Through the Sympathetic Nerve in C57BL/6 Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition & Food Research	6. 最初と最後の頁 1800241 ~ 1800241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mnfr.201800241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumura Shigenobu, Odanaka Mayuki, Ishikawa Fuka, Sasaki Tsutomu, Manio Mark Christian C., Fushiki Tohru, Inoue Kazuo	4. 巻 204
2. 論文標題 Chronic high corticosterone with voluntary corn oil ingestion induces significant body weight gain in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 112 ~ 120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.physbeh.2019.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松村成暢
2. 発表標題 油脂の嗜好性のメカニズムに関する研究
3. 学会等名 第72回日本栄養食糧学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村成暢
2. 発表標題 おいしさをつくる油のサイエンス
3. 学会等名 平成30年度 日本栄養食糧学会九州沖縄支部大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fuka Ishikawa, Shigenobu Matsumura, Kousaku Ohinata and Kazuo Inoue.
2. 発表標題 Mechanisms of obesity in female CR1C1K0 mice.
3. 学会等名 Asia Pacific Nutrigenomics Nutrigenetics Organisation (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村成暢, MONTMINY Marc
2. 発表標題 CR1C1欠損マウスは高脂肪食により重度の糖尿病になる
3. 学会等名 第38回日本肥満学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松村成暢
2. 発表標題 脂肪のおいしさは過食を招くのか
3. 学会等名 食欲嗜好の分子神経基盤研究会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山野 善正	4. 発行年 2016年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 257,12 図版10
3. 書名 油脂のおいさと科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	佐々木 勉 (Sasaki Tsutomu) (20534879)	大阪大学・医学系研究科・講師 (14401)	