

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K01860

研究課題名(和文) 食意欲の促進と抑制のバランスを考慮した肥満・低栄養への脳科学的新規運動療法の考案

研究課題名(英文) Development of exercise therapy for obesity and malnutrition on the basis of the neural regulatory mechanism of appetitive motives

研究代表者

吉川 貴仁 (Yoshikawa, Takahiro)

大阪公立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：10381998

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：現代社会においてはストレスや疲労によって食行動に好ましくない変化が引き起こされていると考えられる。本研究課題では、精神的ストレスと身体的疲労感が視覚的食刺激への脳神経応答に与える影響について検討した。急性の社会的ストレス負荷により食欲の低下および前頭極における視覚的食刺激提示に伴う帯域のパワー値低下が認められた。身体的な疲労感を生じさせた場合には、油っこいものに対する食欲の増加が認められ、この食欲の増加は補足運動野における視覚的食刺激提示に伴う帯域のパワー値と関連していた。これらはストレスや疲労の存在下で食行動の歪みが生じるメカニズムを理解する上で重要な知見になると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代社会において肥満や痩せが問題となっているが、ストレスや疲労を抱えることで食意欲の促進と抑制のバランスに悪影響が出る事があると考えられる。本研究では、研究責任者が開発した食意欲の促進・抑制に働く脳内ネットワークに関する画期的な脳科学的評価系を応用することで、ストレス・疲労感により引き起こされる食意欲変容の機序の一端を明らかにすることに成功した。本評価系を用いることで、種々の状況下で食意欲が変容する理由を脳のレベルで明らかにできることが実証されたことと併せて、食意欲の促進と抑制を制御する生理学的機構の正常化を目指した運動を含めた介入法の開発に資する成果であり、その社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：It has been thought that stress and fatigue prevalent in modern society affect behaviors related to food intake. We examined the alterations in neural response to the visual food stimuli caused by mental stress and fatigue sensation in the current study. The decrease of subjective appetite and the decrease of alpha band power in the frontal pole during viewing food images were caused by an acute social stress. The increase of appetite for fatty foods was observed when physical fatigue sensation was induced and the increase of appetite was related to the theta band power in the supplementary motor area during viewing the food images. These findings are expected to contribute to the understanding of the neural mechanisms by which mental stress and fatigue sensation affect the behaviors related to food intake in modern society.

研究分野：運動生体医学

キーワード：食意欲 食行動 促進・抑制のバランス 脳磁図 ストレス 疲労 疲労感

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病は個人の健康のみならず、社会・経済に大きな影響を及ぼす。その発症・進行の予防を目指して、食習慣の改善のために種々のアプローチが試みられてきたが、長期的に成功することが難しい。そこで、鍵になるのは、ヒトが食べたい、食べようという食行動への意欲とその抑制であり、それらを制御する生理学的機序の解明が進められている。

本研究者は、平成 23 年～26 年度科学研究費補助金基盤研究(C)において、健常者を対象に、脳磁図 (Magnetoencephalography, MEG) 法を用いて視覚的食品刺激に伴う食意欲の促進と抑制の各機構を詳細に検討し、認知的な抑制機構よりも先に自動的な食意欲促進機構が作動するという関係性を突き止めた。MEG 法は、fMRI や PET に比べて、特に時間分解能に優れ、瞬時に生じる脳活動の変化を経時的に、かつ解剖学的に分析できる。本研究者は、MEG の強みを生かして、食意欲の促進・抑制に働く脳内ネットワークの時空間バランスを踏まえた画期的な脳科学的評価系を確立できた。

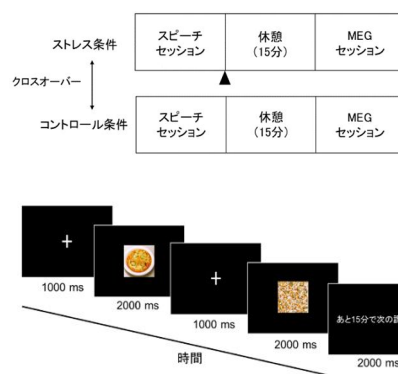
一方、現代社会において、ストレスや疲労を抱え不規則な日常を送りながら溢れる食環境にある肥満者や生活習慣病患者、痩せ願望の若年女性、口腔機能低下を示す虚弱高齢者では、食意欲の促進と抑制を制御する生理学的機構が正常に働いていない可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、MEG 法を用いた上述の評価系により、現代のストレス・疲労が蔓延する社会において肥満や痩せの背景となっている食意欲の促進と抑制のバランスを司る生理学的機構の特徴を描出し、日常の食行動を変化させる仕組みを科学的に分析することで、新規の脳科学的な生活指導法の立案を目指す。具体的には、精神的ストレス下【研究 1】と身体的疲労下【研究 2】での視覚的食刺激への脳神経応答と日常の食行動の傾向との関係を検討した。

3. 研究の方法

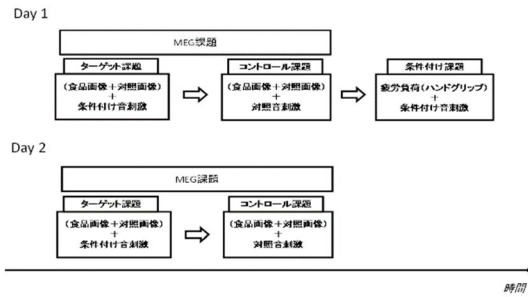
【研究 1】本研究は、ストレス条件、コントロール条件からなり、各条件は 2 クロスオーバーデザインで実施した(右図上)。実験参加者には、実験前日夜からの絶食、通常の睡眠時間の確保を指示した。両条件で、まずスピーチセッションを行い、15 分間の休憩後、MEG セッションを実施した。ストレス条件でのみ、スピーチセッション直後にスピーチの成績評価が低かったことを伝えると共に MEG セッション後に別のスピーチセッションの再実施を予告した。MEG セッションでは、仰臥位で目の前にあるスクリーンに視覚刺激を投影し(画像課題、右図下)、課題中の神経活動を MEG で測定した。



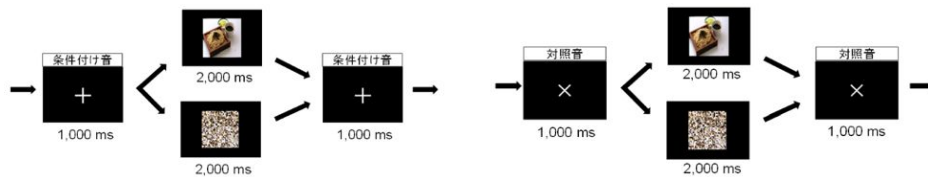
画像課題では食品画像とモザイク画像をそれぞれ 130 回ずつランダムに提示した。食品を食べようという意欲を持って食品画像を見ることを教示した。食品画像は日本の一般的な食品の写真を用いた。モザイク画像は食品画像から作成した食品と分からない画像であり、食品画像と色や明るさをマッチさせた。ストレスや食欲の主観的なレベルは、各セッションの前後で視覚的アナログ尺度 (visual analog scale, VAS) により評価した。MEG 測定中に心電図 (Electrocardiogram, ECG) も記録し、RR 間隔の周波数解析により交感神経由来の活動の指標であるとされる LF/HF (low frequency power/ high frequency power) を算出した。LF/HF の自

然対数 (ln LF/HF) をとり解析に使用した。

【研究2】本実験は2日間連続で行った。実験の1日目にはMEG課題と条件付け課題を行い、2日目には1日目と同一のMEG課題を行った(右図)。実験参加者には、実験前日夜からの絶食、通常の睡眠時間の確保を指示した。

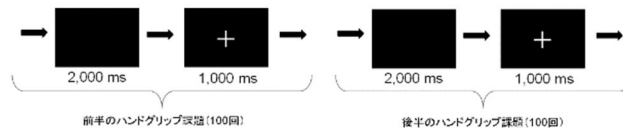


MEG課題では、仰臥位で視覚刺激と音を提示し、神経活動をMEGにより測定した(下図)。MEG課題にはターゲット課題とコントロール課題が含まれ、両課題を行う順番は参加者毎にランダムに割り当てた。ターゲット課題ではターゲットマークを見せながら条件付け音刺激を、コントロール課題ではコントロールマークを見せながら対照音刺激を提示した。



食品画像提示については、実験参加者への教示や画像の提示枚数、および各画像の作成方法は【研究1】と同様である。

条件付け課題は、ハンドグリップを使用し、右手で200回握る課題を行った。後半の100回はターゲット課題で使用した条件付け音刺激もあわせて提示した。



課題前後の全般的な食欲および油っこいものに対する食欲および主観的な疲労感をVASにより評価した。

4. 研究成果

(1) 研究結果の概要

【研究1】実験参加者は健康な若年成人男性22名で、年齢は 22.8 ± 1.9 歳、Body mass index(BMI)は 22.7 ± 2.7 kg/m²であった(いずれも平均±標準偏差)。このうち、絶食・睡眠条件を満たさない2名を除いた20名のデータを解析した。両条件において、スピーチセッション後のストレスの主観的なレベルはスピーチセッション前と比較して増加した(図1-1)。ストレス条件において、ストレスの主観的なレベルはスピーチセッション前と比較してMEGセッション前およびMEGセッション後に、それぞれ増加および増加の傾向を示した(図1-2)。

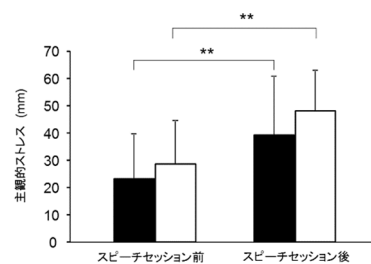


図1-1.スピーチセッション前後における主観的ストレス。黒:ストレス条件, 白:コントロール条件。平均+標準偏差。
** $P < 0.01$ (対応のあるt検定)。

MEG中に評価したln LF/HFは、コントロール条件と比較してストレス条件で高値を示した(図1-3)。食欲の主観的なレベルに対して行った対応のある二元配置分散分析では、条件とタイムポイントの間に交互作用を認め [$F(2, 38) = 4.580, P = 0.017$]、食欲の主観的なレベルはコントロール条件において、スピーチセッション前と比較してMEGセッション前および後で、それぞ

れ増加の傾向および増加を示した(図1-4)。

MEG データについては外部からのノイズの混入などのためさらに3名を除外し,17名分を解析した。食品画像の視覚刺激で惹起される脳の帯域のパワー値の変化をストレス条件とコントロール条件間で比較した。ストレス条件において,食品画像の視覚刺激によって惹起される Brodmann's area (BA) 10 (前頭極)の帯域のパワー値の低下が,コントロール条件に比較して大きいことが認められた(1750-2000 ms,図1-5)。

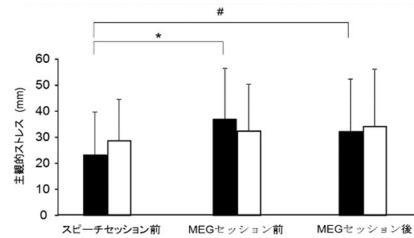


図1-2.スピーチセッション前と比較したMEG前および後における主観的ストレス。黒:ストレス条件,白:コントロール条件。平均+標準偏差。* $P < 0.05$ および # $P = 0.0546$ (ボンフェローニ補正後の対応のある t 検定)。

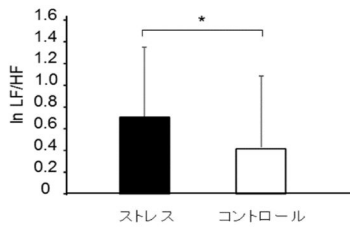


図1-3.心電図のRR間隔の周波数解析によって評価したMEGセッション中の自律神経活動の変化。黒:ストレス条件,白:コントロール条件。平均+標準偏差。* $P < 0.05$ (対応のある t 検定)。

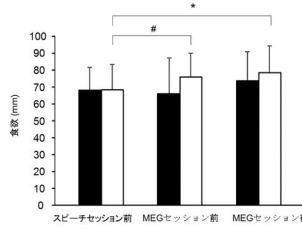


図1-4.スピーチセッション前と比較したMEG前および後における主観的食欲。黒:ストレス条件,白:コントロール条件。平均+標準偏差。* $P < 0.05$ および # $P = 0.0638$ (ボンフェローニ補正後の対応のある t 検定)。

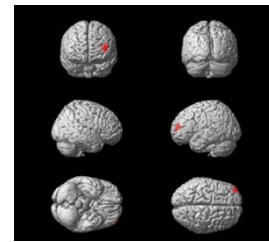


図1-5.食品画像によって活動が惹起される脳領域の統計的パラメトリックマップ。コントロール条件に比較してストレス条件で1750-2000msのタイムウィンドウにおける帯域(8-13Hz)のパワー値の低下を示した脳領域を示す(前頭極に相当)。ランダム効果分析(17名)による($P < 0.05$, family wise error による補正後)。

【研究2】20人の健常成人男性(平均年齢 23 ± 1.9 歳)が本研究に参加した。実験参加者のBMIは 21.7 ± 2 であった。1日目のターゲットおよびコントロール課題後の疲労感は各課題前と比較して

変化を認めなかった(図2-1A)。ハンドグリップ課題後の疲労感は課題前と比較して増加を認めた(図2-1B)。2日目のターゲット課題後の疲労感は課題前と比較して増加を認めた(図2-1C)。1日目および2日目においてターゲットおよびコントロール課題後の全般的な食欲は各課題前と比較して変化を認めなかったが(図2-2A, 2C), 2日目のターゲット課題後の油っこいものに対する食欲は課題前と比較して増加する傾向が認められた($P = 0.051$)。2日目のコントロール課題後の油っこいものに対する食欲の程度は課題前と比較して変化していなかった。

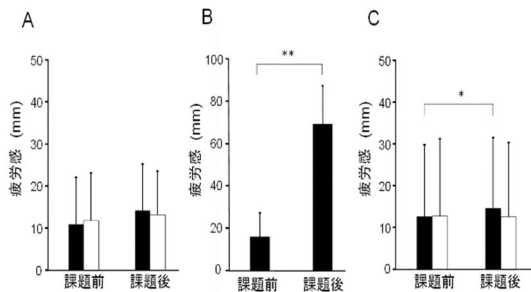


図2-1.疲労感の変化。MEG課題前後の疲労感の変化(A,1日目;C,2日目),および条件付け課題前後の疲労感の変化(B)を示す。黒:ターゲット課題,白:コントロール課題。平均+標準偏差。* $P < 0.05$ および** $P < 0.001$ (対応のある t 検定)。

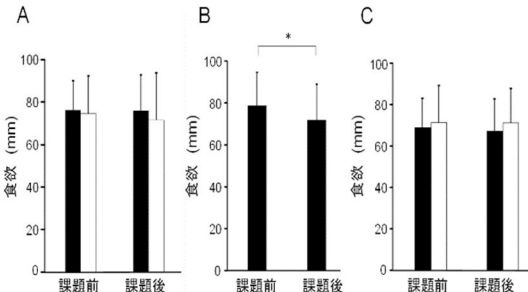


図2-2.食欲の変化。MEG課題前後の食欲の変化(A,1日目;C,2日目),および条件付け課題前後の食欲の変化(B)を示す。黒:ターゲット課題,白:コントロール課題。平均+標準偏差。* $P < 0.05$ (対応のある t 検定)。

MEG データについては外部からのノイズの混入などのため 6 名分を除外した。2 日目の画像課題中の律動的脳磁場活動を解析したところ、コントロール課題に比してターゲット課題において画像提示後 500~1000 ms の潜時で右側の補足運動野(ブロードマンエリア 6 野)における 帯域パワー値の低下の程度が抑制されていた(図 2-3)。右側の補足運動野における 帯域パワー値の低下が抑制された程度と 2 日目のターゲット課題による油っこいものに対する食欲の増加の程度との間に正の相関を認めた ($r = 0.544, P = 0.044$)。

(2) 研究結果の考察・本研究で得られた成果

【研究 1】主観的なストレスおよび心電図 RR 間隔の周波数解析の結果から、ストレス条件では実験者の意図通りスト

レスが負荷されていたことが確認できた。コントロール条件では MEG セッションを通して徐々に食欲の主観的なレベルが増加したのに対しストレス条件ではこのような食欲の増加は認められなかったことは、絶食により引き起こされるべき食欲の増加がストレス負荷により抑制された結果であると解釈できる。前頭極におけるストレス条件での 帯域パワー値の低下はストレス条件における同脳部位の活発な情報処理の存在を示唆するが、前頭極は将来の出来事について考えたり計画を立てたりすることに関与していることが知られていることから、ストレス条件中に予告された 2 回目のスピーチセッションのことを考えざるを得ない状況にあったことを反映していると解釈できる。前頭極が食欲の動機づけおよび認知的制御に関与しているという報告もあり、本研究における差し迫るスピーチ課題の予期が将来の出来事の思考や計画に関与する前頭極を活性化し、食欲に関連する制御メカニズムと相互に作用することで、結果として食欲が抑制された可能性が考えられた。

【研究 2】2 日目のターゲット課題でのみ疲労感の増加が認められたことから、我々が意図した通り、2 日目のターゲット課題において身体活動なしで疲労感を生じさせる事に成功したと考えられる。身体活動なしで疲労感のみが生じた場合には油っこいものに対する食欲の増加を認めしたが、疲労状態における、高エネルギーである油っこいものに対する食欲の増加は、疲労を防止し回復を促す目的に適したものである可能性がある。身体活動が食欲調節ホルモンによって食欲を抑制する効果を有する一方で、身体活動による疲労感はお油っこいものに対する食欲を向上させるということは興味深い。身体活動において、食欲調節ホルモンレベルの変化によって引き起こされる効果と、疲労感による効果との間の関係を明らかにするために、さらなる研究が必要である。2 日目の身体活動を伴わない疲労感が存在する状態下で、食品画像を見ることによって右側の補足運動野に引き起こされる 帯域(4-8 Hz)のパワー値の低下が抑制されたことについては、補足運動野は運動計画の組み立てなどの運動関連機能だけでなく食欲を抑制する役割を担っている可能性が示されていることから、疲労感がない状態で食品画像を見ることによる 帯域のパワー値低下には油っこいものに対する食欲を抑制する役割があり、我々が疲労感を実験的に生じさせたことにより補足運動野の食欲抑制効果が低下した可能性が考えられる。しかしながら、脳磁場活動の変化と食欲の変化との間の因果関係や左右の補足運動野の役割の違いなどについて、さらなる検討が必要である。

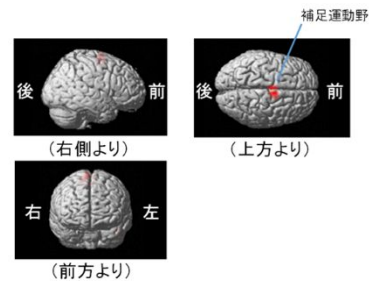


図 2-3. 視覚刺激中の脳磁場活動の測定から得られた統計的パラメトリックマップを示す。ターゲット課題において、食品画像提示 500-1000 ms の間での補足運動野における 帯域(4-8 Hz)のパワー値の低下がコントロール課題に比して抑制されていたことを示す。($P < 0.05$, family-wise-error corrected for multiple comparisons).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakamura C, Ishii A, Matsuo T, Ishida R, Yamaguchi T, Takada K, Uji M, Yoshikawa T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Neural effects of acute stress on appetite: A magnetoencephalography study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0228039-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228039	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 Matsuo T, Ishii A, Nakamura C, Ishida R, Yamaguchi T, Takada K, Uji M, Yoshikawa T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Neural effects of hand-grip-activity induced fatigue sensation on appetite: a magnetoencephalography study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11044-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47580-z	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 Takada K, Ishii A, Matsuo T, Nakamura C, Uji M, Yoshikawa T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Neural activity induced by visual food stimuli presented out of awareness: a preliminary magnetoencephalography study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3119-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21383-0	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 吉川貴仁	4. 巻 13
2. 論文標題 運動による食欲コントロール～食・動・脳連関～ (特集：糖尿病診療における運動・身体活動)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊糖尿病	6. 最初と最後の頁 23-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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8件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉川貴仁
2. 発表標題 脳からみた食欲の仕組みと運動の繋がり 食・動・脳連関
3. 学会等名 第34回近畿小児科学会（大阪） シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾貴司、石井聡、中村千華、高田勝子、宇治正人、山口貴大、吉川貴仁
2. 発表標題 急性の運動負荷による疲労感が食欲に与える影響に関する脳磁図研究
3. 学会等名 第14回日本疲労学会総会・学術総会（福岡） ポスター発表
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾貴司、石井聡、中村千華、高田勝子、山口貴大、石田梨佳、宇治正人、吉川貴仁
2. 発表標題 急性の運動負荷による疲労感が食欲およびその神経メカニズムに与える影響に関する脳磁図研究
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会（福井） ポスター発表
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川貴仁、宇治正人、松尾貴司、中村千華、山口貴大、石田梨佳、高田勝子、石井聡
2. 発表標題 食欲調節の脳神経・内分泌系メカニズムからアスリートの食事を考える
3. 学会等名 第73回日本体力医学会（福井） プログラム委員会企画シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田勝子、吉川貴仁、石田梨佳、石井聡
2. 発表標題 無意識の視覚的食刺激による神経メカニズムに関連する脳活動の役割：ヒトの脳磁図研究
3. 学会等名 第3回食欲・食嗜好研究会（岡崎） 口頭発表
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村千華、石井聡、松尾貴司、高田勝子、山口貴大、石田梨佳、宇治正人、吉川貴仁
2. 発表標題 精神的ストレスが食欲に及ぼす影響に関する脳磁図研究
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会 Late-Breaking Abstracts（神戸）ポスター発表
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾貴司、石井聡、中村千華、石田梨佳、高田勝子、山口貴大、宇治正人、吉川貴仁
2. 発表標題 食欲に急性の運動負荷による疲労感を与える影響及びその神経メカニズムに関する脳磁図研究
3. 学会等名 第82回日本体力医学会中・四国地方会（松江） 口頭発表
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村千華、石井聡、松尾貴司、高田勝子、山口貴大、石田梨佳、宇治正人、吉川貴仁
2. 発表標題 将来の出来事を予期することによって生じる心理的ストレスが食欲に与える影響に関する脳磁図研究
3. 学会等名 第34回日本体力医学会近畿地方会（草津）ポスター発表
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/sportsmed/>
大阪公立大学大学院医学研究科 運動生体医学

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------