

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：34307

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10991

研究課題名(和文)女性のライフステージによる女性ホルモン変動が脂質嗜好性に及ぼす影響とその作用機序

研究課題名(英文) Effects of ovarian hormones in fat preference during menstrual cycle or postmenopause

研究代表者

森本 恵子 (Morimoto, Keiko)

京都光華女子大学・健康科学部・教授

研究者番号：30220081

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：若年女性では口腔内脂肪酸感受性は月経周期依存性の変化を示し、脂質摂取量への影響が示唆された。しかし、血漿エストラジオール・プロゲステロン濃度とオレイン酸感受性や脂質摂取量との間に相関関係はなかった。一方、中年女性では、閉経により口腔内脂肪酸感受性は低下し、BMIや体脂肪率の増加に影響を及ぼす可能性が示された。

また、閉経・高脂肪食誘発性肥満モデルラットにおいてエストラジオール補充は摂食調節作用を持つ消化管ペプチドに影響を与え、高脂肪食の摂食を抑制する可能性が示唆された。また、エストラジオール補充は慢性社会的心理ストレス下で生じる摂食抑制を防止し、体重減少を緩和すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性における閉経後肥満や月経前症候群に伴う体重増加など、女性ホルモンは体重調節に密接に関与するものの、そのメカニズムについては未だ不明な点が多かった。本研究では、女性および動物モデルにて、女性ホルモン、主にエストロゲンが口腔内脂肪酸感受性や消化管ペプチドに影響を与え脂質摂取量を調節するとの新たな知見を得ており、女性のエネルギー摂取調節機構の一端を解明する基礎データとして学術的意義があると言える。加えて、本研究結果は女性ホルモンの変動を伴う女性のライフステージや月経周期を見据えた脂質摂取量の在り方に示唆を与える基礎データとして社会的有用性が高いと考えている。

研究成果の概要(英文)：Ovarian steroid hormones have effects on energy intake, but the detailed mechanisms are not fully understood. The present study suggests that oral oleic acid sensitivity varies depending on a menstrual cycle and affects lipid intake in young women. However, there was no correlation between plasma estradiol levels and oleic acid sensitivity or lipid intake. On the other hand, the menopause may reduce oral oleic acid sensitivity and increase body mass index and percentage body fat in peri-menopausal women.

Furthermore, the study suggests that the estradiol replacements suppress high-fat diet intake by affecting plasma gastrointestinal peptides in postmenopausal/high-fat diet-induced obesity model rats. In addition, the results shows that estradiol replacement prevented weight loss under chronic social psychological stress by restoring food intake in the ovariectomized rats. Further studies need to clarify the mechanism underlying the effects of estradiol on fat intake regulation.

研究分野：Physiology

キーワード：エストロゲン 月経周期 閉経・肥満モデルラット 脂質摂取量 脂質嗜好性 口腔内脂肪酸感受性 消化管ペプチド 社会的心理ストレス

1. 研究開始当初の背景

従来、脂肪はヒトにとって重要なエネルギー源であり、“ごちそう”には高脂肪食が多い。しかし、ヒトはなぜ高脂肪食を好むのか、脂質摂取量はどのように調節されているのか、肥満は脂質摂取の調節障害なのか、と言った単純な疑問に対する明快な答えは未だない。脂質摂取調節を知る第一歩として、脂肪のセンシング機構が重要である。近年、脂肪酸の受容体として脂肪酸トランスポートCD36やGタンパク質共役型受容体であるGPR120・40などが味蕾の味細胞や消化管上皮細胞で発見された(Laugerette et al., *J Clin Invest*, 2005)。これら脂肪酸受容体は食事性脂肪をセンシングし、脳へ情報発信し、脂質嗜好性や脂質摂取量を調節すると考えられる。

一方、女性では、閉経後肥満は高血圧、高LDL血症、糖尿病などの発症に關与する。これは卵巣機能低下による女性ホルモンであるエストロゲンの欠乏が原因とされ、エストロゲンの抗肥満作用については、摂食抑制や活動量増加、代謝亢進などの作用機序が報告されてきた(Leeners et al., *Hum Reprod Update*, 2017)。しかし、そのメカニズムについては未だ不明な点が多く、もう1種の女性ホルモンであるプロゲステロンとの相互作用についても充分解明されていない。最近、申請者は世界に先駆けて、若年女性の月経周期によるエストロゲンとプロゲステロン濃度の変化が口腔内脂肪酸感受性に影響を与え脂質嗜好性を調節する可能性を見出した。しかし、現在のところ、日本人において口腔内脂肪酸感受性や脂質嗜好性に関する包括的な研究はない。さらに、世界的に見ても女性ホルモンが脂質嗜好性に与える影響を調べた研究は見当たらない。

2. 研究の目的

現代日本においては、食環境の変化により、女性では食事の脂肪エネルギー比率(F比)が上がり、中年以降に肥満率が増加している。脂肪嗜好性や脂質摂取量の増加は女性特有の閉経後肥満や月経前症候群に伴う体重増加など、女性の健康に対して深刻な影響をもたらす。近年、口腔や消化管で脂肪酸受容体が発見され、脂肪酸が新たな味覚の候補として注目されている(Cartoni et al., *J Neurosci*, 2010)。本研究では、女性を対象に女性ホルモン、主にエストロゲンが脂肪酸受容体を介して脂肪酸感受性に影響を与え脂質摂取量を調節するとの仮説を立て、そのメカニズムについて検討した。さらに、卵巣摘出ラット(閉経モデル)の高脂肪食誘発性肥満モデルを用い、脂肪の口腔・消化管センシング機構、摂食に關連する消化管ペプチドを介したエストロゲンの作用について実験を行い、エストロゲンが脂質摂取調節に与える影響とそのメカニズムを検討した。具体的には、エストロゲンが舌や消化管の脂肪酸受容体による脂肪センシングや消化管ペプチドの作用に変化をもたらし、摂食調節中枢に影響を与えることによって、高脂肪食摂食を抑制するとの仮説を検討した。加えて、精神性ストレスの脂質嗜好性への影響とエストロゲン作用についても検討を加えた。本研究により、世界に先駆けて、女性の脂質摂取調節における女性ホルモンの作用を解明し、閉経

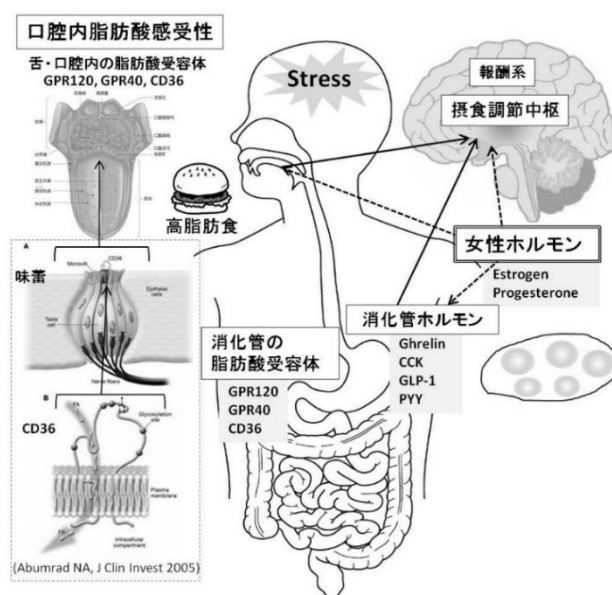


図1 女性ホルモンの脂質嗜好性の調節機構(仮説)

後肥満、月経前体重増加予防のための基礎データを得ることを目的とした(図1)。

3. 研究の方法

1) 脂質摂取量の調節における女性ホルモンの影響

(1) 女性における口腔内脂肪酸感受性と脂質摂取量に及ぼす月経周期性変動や閉経の影響

口腔内オレイン酸閾値・脂質嗜好性・脂質摂取量：32名の健康な若年女性(20~25歳)を対象に、月経期、排卵前期、黄体中期の3時期に実験を行った。また、中高年女性(45~55歳)20名では、閉経前女性は月経期、閉経後女性は任意の1日に実験を行った。口腔内脂肪酸感受性評価実験では、オレイン酸濃度を変えた18種のオレイン酸サンプルとコントロールサンプルを用い、全口腔法にて、3肢強制選択法によるオレイン酸の検知閾値を測定し、感受性を評価した。続いて、バター添加カッターチーズを用いて、脂質嗜好性の評価実験を行った。さらに、自由選択にて摂取したカフェテリア形式の昼食を分析し、脂質摂取量を算出した。加えて、食物摂取頻度調査を行い、過去1週間の身体活動、運動時間、食品摂取パターンの質問項目を被験者に回答させた。

唾液由来細胞における脂肪酸受容体・女性ホルモン受容体 mRNA 発現：唾液を専用キットで採取する方法により得られた検体を用い、脂肪酸受容体である CD36 や GPR120, エストロゲン受容体の mRNA 発現を RT-PCR 法にて測定し、口腔内オレイン酸感受性や脂質嗜好性・脂質摂取量との関連を解析した。

血中女性ホルモン・脂質・消化管ペプチド：エストラジオール、プロゲステロン、脂質、活性型グレリン・コレシストキニン(CCK)・グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)等の血中濃度を測定した。

(2) 閉経・高脂肪食誘発性肥満モデル(閉経肥満モデル)ラットにおける脂質嗜好性に対する女性ホルモンの影響

卵巣摘出ラットの脂質嗜好性に対する女性ホルモン補充の影響：雌性ラットを卵巣摘出後、偽薬投与(プラセボ)群とエストラジオール補充群に分け、さらに、高脂肪食(F比:60.7%)投与群と普通食群(F比:13.2%)の4群(各10匹)にて、9-17週齢の体重、摂食量を測定し、エストラジオールの脂質摂取抑制作用を検証する。さらに、プロゲステロン補充や両者の併用補充についても検討した。

部位別(口腔、胃、静脈内)の脂肪乳剤刺激による脂肪摂食抑制効果と血漿消化管ペプチド：プラセボ群とエストラジオール群に対して、医療用脂肪乳剤を用い、経口、胃内ゾンデおよび静脈カテーテルによる投与刺激を行い、経時的な高脂肪食摂食量測定によって投与部位別に摂食抑制効果を検討するとともに、血漿消化管ペプチド(活性型グレリン、CCK、GLP-1など)の経時的变化から、各ペプチドの摂食調節への関与について評価した。これにより、エストラジオールの脂質摂取抑制作用に重要な部位が口腔なのか、あるいは消化管(消化管ペプチドが仲介)であるのかを検討した。

舌・小腸粘膜における脂肪酸受容体の解析：舌、小腸の粘膜上皮を採取し、CD36、GPR120受容体の mRNA 発現を RT-PCR 法にて、タンパク質発現を Western blot 法にて測定した。

エストラジオールのグレリン作用を介した高脂肪食摂取抑制作用：各群ラットを用いて、グレリン受容体アゴニスト Growth hormone-releasing peptide-6(GHRP-6)の腹腔内投与(80 nmol/kg あるいは 400 nmol/kg)を行い、高脂肪食の摂食量を経時的に測定した。また、GHRP-6(400 nmol/kg)腹腔内投与後に灌流固定を行い、摘出した脳の視床下部弓状核における c-Fos 発現を免疫組織化

学的に検討した。採血にて得られた血漿のアシルグレリン濃度を ELISA 法により測定し、採取した胃粘膜のグレリンおよびグレリン受容体タンパク質レベルをウェスタンブロット法にて、グレリン mRNA レベルを RT-PCR 法にて測定した。

2) 慢性の社会心理ストレス (chronic psychosocial stress : CPS) が雌性ラットの摂食に与える影響: 卵巣摘出ラットを用いて、プラセボ群とエストラジオール補充群を作成し、「居住者侵入者パラダイム」法による社会的心理ストレス負荷を行った。慢性のストレス負荷によるエネルギー摂取量と脂質嗜好性の変化、腹腔内グレリン投与刺激によるエネルギー摂取量、胃粘膜グレリンおよびグレリン受容体タンパク質レベル、空腸粘膜の CCK タンパク質レベルを測定し、精神的ストレスの摂食への影響とエストラジオール補充の作用について検討した。

4 . 研究成果

1) 女性の脂質摂取量の調節における口腔内脂肪酸感受性を介した女性ホルモンの影響

(1) 女性ホルモンの月経周期性変化の影響

若年女性 (平均 21.6 ± 0.2 歳) では月経期と比べて排卵前期には口腔内オレイン酸感受性が有意に増加することが分かった。すなわち、口腔内オレイン酸感受性には月経周期依存性変化があることが判明した。一方、脂質嗜好性および脂質摂取量には月経周期 3 時期の間に差はなかった。これら指標の相関関係を見たところ、月経期にオレイン酸感受性が高いほど自由選択摂食における脂質摂取量・脂肪エネルギー比率が高値を示すことが分かった。しかし、口腔内オレイン酸感受性と血漿エストラジオールやプロゲステロン濃度との間に関連はなく、エネルギー摂取量や脂質摂取量とこれら血漿女性ホルモン濃度との間にも相関関係は見られなかった。

以上の結果より、口腔内脂肪酸感受性は月経周期依存性の変化を示し、脂質摂取量に影響を与えることが示唆された。しかし、血漿女性ホルモン濃度とオレイン酸感受性や脂質摂取量との間に相関関係は認められず、本研究ではこの現象におけるメカニズムを解明するには至らなかった。しかし、唾液由来細胞におけるエストロゲン受容体 mRNA レベルが高いほど食事の脂肪エネルギー比率が低いという結果が得られ、血漿エストラジオールというより、口腔内のエストロゲン受容体の発現が脂肪摂食に関与する可能性が示された。

(2) 閉経による女性ホルモン減少の影響

中高年女性 (閉経前: 平均年齢 47.1 ± 0.9 歳、閉経後: 平均年齢 52.5 ± 0.3 歳) では、口腔内オレイン酸閾値は閉経前女性に比べて閉経後女性で高くなり、閉経後に口腔内オレイン酸感受性が低下することが判明した。一方、脂質嗜好性、自由摂食および食事調査による脂質摂取量、脂肪酸受容体 mRNA 発現量には閉経前後で差はみられなかった。一方、口腔内オレイン酸の感受性が低いと、BMI および体脂肪率が高いという相関が認められた。

2) 閉経肥満モデルラットにおける女性ホルモンの摂食抑制作用とそのメカニズム

(1) 脂質摂取量に対する女性ホルモン補充の影響

閉経肥満モデルラットを用い、エストラジオールおよびプロゲステロン補充、さらには、エストラジオールとプロゲステロンの併用補充が脂質摂取量に与える影響について検討を加えた。その結果、エストラジオール補充は経時的な高脂肪食摂取量や体重増加量を減少させたが、プロゲステロン補充は影響を与えなかった。一方、絶食後摂食再開時の高脂肪食摂取量はエストラジオール補充群では抑制されたが、プロゲステロン補充群やエストラジオール・プロゲステロン併用補充群では抑制されなかった。したがって、プロゲステロンは長期の脂肪摂食調節には関与しないものの、短期的にはエストラジオールの摂食抑制作用を阻害する可能性が示唆された。

(2) 脂肪乳剤投与による消化管ペプチドの変化に及ぼすエストラジオール補充の影響

エストラジオール補充は口腔および胃内への脂肪乳剤刺激による血漿コレシストキニンおよびグルカゴン様ペプチド-1の増加を促進し、高脂肪食の摂食を抑制する可能性が示唆された。しかし、舌・小腸の粘膜における脂肪酸受容体発現にエストラジオール補充の影響は見られなかった。

(3) エストラジオール補充のグレリンを介した脂肪摂食調節

閉経肥満モデルラットのエネルギー摂取量と体重の増大をエストラジオール補充は抑制した。すなわち、エストラジオール補充は高脂肪食飼育下においてエネルギー摂取量を調節し、抗肥満作用を発揮することが明らかになった。さらに、この閉経肥満モデルラットではグレリン受容体アゴニスト Growth hormone-releasing peptide-6の腹腔内投与が摂取量の増加と視床下部弓状核におけるc-Fos陽性ニューロン数の増加を引き起こしたが、エストラジオール補充はこれらを抑制した。さらに、胃でのグレリンおよびグレリン受容体タンパク質レベルは、エストラジオール補充により有意に減少した。したがって、閉経肥満モデルラットに対するエストラジオール補充は、胃のグレリンとその受容体を減少させることによって、グレリンの摂食促進作用を抑制し、高脂肪食誘発性肥満を改善することが示唆された (Nakagi et al., *Nutrients*, 2020)。

3) 卵巣摘出ラットの社会心理ストレスが脂肪摂食に与える影響とエストラジオール補充の作用

CPS負荷により、プラセボ群では総エネルギー摂取量が減少し、体重増加が抑制されたが、エストラジオール補充群ではこのような変化は見られなかった。また、CPSはプラセボ群で胃粘膜のグレリン受容体を減少させたが、エストラジオール補充群では影響を与えなかった。以上より、エストラジオールは長期にわたる社会的心理ストレス負荷下で生じる摂食抑制を防止し、体重減少を緩和すると考えられた。このエストラジオール作用のメカニズムとして、エストラジオールはCPS時にグレリン機能を維持しエネルギー摂取量の恒常性に関与する可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Naoko Yokota Nakagi, Sayo Omoto, Shoko Tazumi, Mizuho Kawakami, Akira Takamata, Keiko Morimoto	4. 巻 10(5): e15193
2. 論文標題 Estradiol replacement improves high fat diet induced insulin resistance in ovariectomized rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15193	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 Yokota-Nakagi Naoko, Takahashi Haruka, Kawakami Mizuho, Takamata Akira, Uchida Yuki, Morimoto Keiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Estradiol Replacement Improves High-Fat Diet-Induced Obesity by Suppressing the Action of Ghrelin in Ovariectomized Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12040907	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 Nishimura Yuri, Mabuchi Kaori, Omura Natsumi, Igarashi Ayako, Miura Megumi, Mima Nanako, Negishi Hiroko, Morimoto Keiko, Takamata Akira	4. 巻 12
2. 論文標題 Fluoxetine Mimics the Anorectic Action of Estrogen and Its Regulation of Circadian Feeding in Ovariectomized Female Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12030849	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 Uchida Yuki, Ueshima Kyoko, Kano Koko, Minami Mayuko, Mizukami Yuri, Morimoto Keiko	4. 巻 69
2. 論文標題 Correlations between "hie-sho" interview score and progesterone, fat intake, and Kupperman index in pre- and post-menopausal women: a pilot study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 673-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00680-x	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 上島 恭子、山内 優歩、森本 恵子
2. 発表標題 閉経前女性の口腔内脂肪酸感受性と脂質摂取量における年齢の影響
3. 学会等名 日本家政学会第72回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keiko Morimoto, Yuho Yamauchi, Yuri Mizukami, Haruka Nakayama, Kyoko Ueshima, Akira Takamata
2. 発表標題 Effects of oral fatty acid sensitivity depending on menstrual cycle on fat intake in young women
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kurumi Iida, Ayana Izumi, Rie Shiroi, Yume Mori, Keiko Morimoto, Akira Takamata
2. 発表標題 Mild stress influences estrogen-induced enhancement of sucrose intake in ovariectomized rats
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayana Izumi, Kurumi Iida, Rie Shiroi, Yume Mori, Keiko Morimoto, Akira Takamata
2. 発表標題 Anorectic action of estrogen replacement is not modified by gonadotropin releasing hormone (GnRH) and gonadotropins in ovariectomized rats
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内優歩、井下真美子、中山治香、森本恵子
2. 発表標題 若年男女における舌への脂肪刺激が脂肪酸感受性および脂肪嗜好性に与える影響
3. 学会等名 第4 回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuho Yamauchi, Mamiko Inoshita, Kyoko Ueshima, Yuki Uchida, Akira Takamata, Keiko Morimoto
2. 発表標題 Effects of oral fat stimulation on fat taste perception and preference among Japanese young men and women
3. 学会等名 Experimental Biology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuho Yamauchi, Mamiko Inoshita, Kyoko Ueshima, Yuki Uchida, Keiko Morimoto
2. 発表標題 Dietary fat modulation of oral fatty acid sensitivity and preference in young men and women
3. 学会等名 the 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoko Yokota-Nakagi, Mizuho Kawakami, Haruka Takahashi, Akira Takamata, Yuki Uchida, Keiko Morimoto
2. 発表標題 Effects of estradiol on an orexigenic function of ghrelin in ovariectomized rats fed high-fat diet
3. 学会等名 the 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miho Nishimura, Sayaka Nishihara, Mariko Kawahara, Mizuho Kawakami, Yuki Uchida, Akira Takamata, Keiko Morimoto
2. 発表標題 Estradiol protects decrease in energy intake under chronic psychosocial stress in ovariectomized rats
3. 学会等名 the 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内優歩、水上友里、上島恭子、鷹股亮、森本恵子
2. 発表標題 若年女性における口腔内脂肪酸感受性および脂肪酸受容体の 月経周期性変化における女性ホルモンの影響
3. 学会等名 第3回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上島恭子, 水上友里, 狩野紅子, 南麻由子, 池内小都美, 森村奈央, 森本恵子
2. 発表標題 若年女性の月経周期における女性ホルモンの変動が脂質摂取量に与える影響
3. 学会等名 日本家政学会第70回大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	鷹股 亮 (Takamata Akira) (00264755)	奈良女子大学・生活環境科学系・教授 (14602)	

6. 研究組織（つづき）

	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	内田 有希 (Uchida Uki) (50634002)	奈良女子大学・生活環境科学系・助教 (14602)	

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