

令和 4 年 6 月 29 日現在

機関番号：32809

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09789

研究課題名(和文)閉経後の高脂肪食に対する食物依存性の形成と大豆たんぱく質による抑制

研究課題名(英文)Preventive effect of isoflavone on the tendency towards high-fat diet in ovariectomized mice: a menopausal model for women

研究代表者

小宇田 智子 (Koda, Tomoko)

東京医療保健大学・看護学部・准教授

研究者番号：30391098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：閉経後は摂食欲求の亢進に伴い脂肪摂取量が増加し肥満など生活習慣病の発症リスクが急増する。脂肪含有率の高い食事の摂取機会が多い現代社会において、閉経後の神経機能の変化がこのような食事に対する嗜好性を高め、閉経後の生活習慣病の発症に大きく関与していると考えられる。本研究では、閉経モデルである卵巣摘出マウスを用いて、長期高脂肪食の摂食が高脂肪食に対する嗜好性を高めるかどうか、また大豆イソフラボンが嗜好性の上昇を抑制するかどうか検討した。その結果、高脂肪食を摂食した卵巣摘出マウスは高脂肪食に対する嗜好性が高まり、大豆イソフラボンはドーパミン受容体の発現を抑えることでそれを抑制している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

閉経後の女性は、肥満などの生活習慣病の発症リスクが高まる。これは、脂肪摂取量の増加により摂食欲求が亢進していることが関連していると考えられるため、動物モデルで検証した。その結果、閉経モデルマウスが高脂肪食を長期間摂食すると、高脂肪食への嗜好性が高まり、大豆イソフラボンがこの傾向を抑えることが示唆された。神経機能の変化として、ドーパミン受容体の発現量がかかわっていることが分かった。さらに詳細に検討する必要があるが、本研究の結果により、閉経後の女性の生活習慣病の発症リスクを抑えるための効果的な食生活の見直しが可能となる。

研究成果の概要(英文)：The hyper-palatable foods activate our brain reward neurocircuitry and create a highly rewarding experience; these foods disable us to stop eating even when we feel full. We showed that the ovariectomized mice eating high-fat diet are prone to high-fat diet using behavior test.

Genistein is the major isoflavone in soybeans and its estrogenic activities have been reported in many articles. We aimed to examine the effects of genistein combined polysaccharide, a novel aglycone isoflavone-rich extract, on high-fat diet tendency in experimental menopausal mice as a women model using conditioned place preference test.

Our results suggest that there may be a tendency towards an increased fat-diet in menopausal woman and genistein combined polysaccharide may prevent the tendency by reducing dopamine receptor expression.

研究分野：食品成分の機能性

キーワード：閉経 高脂肪食 大豆 イソフラボン 生活習慣病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

閉経後の肥満や脂質代謝異常による糖尿病や高血圧などの生活習慣病の発症原因はエネルギーの過剰摂取である。過剰なエネルギーを摂取してしまう原因として、現代社会における環境が影響していると考えられる。人は脂肪を美味しいと感じる。脂肪を多く含む食事をする機会が増えている社会において、さらに脂肪を好んで摂取してしまう、「脂肪に対する嗜好性の高まり」が起こるのではないかと考えた。また、エストロゲンはドーパミン活性を制御し、ドーパミン過剰分泌を抑制するセロトニン分泌を亢進する。閉経後は体内エストロゲン量の著しい減少により、特に脂肪に対する嗜好性が高まると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、閉経モデルマウスを用いて、長期間の高脂肪食の摂食が、高脂肪食への嗜好性を高めるかどうかを検討した。

また、この影響が大豆イソフラボンの摂食により抑制されるかどうかを行動学的・組織学的に検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、卵巣摘出マウスと偽手術マウスを、それぞれ通常食あるいは高脂肪食を摂食させる群に分け、約3カ月間飼育した。その後、明暗ボックスを用いて、高脂肪食への嗜好性を測定した。卵巣摘出マウスに高脂肪食あるいは高脂肪食に吸収率を高めた大豆イソフラボンを添加した飼料を約3カ月間与えて飼育し、明暗ボックスを用いて高脂肪食への嗜好性を測定した。また、脳切片を作成して、ドーパミン受容体の発現について検討した。

4. 研究成果

高脂肪食を摂食させた卵巣摘出マウスは、同様に高脂肪食を摂食させた偽手術マウスや通常食を摂食させた卵巣摘出マウス、対照群として通常食を摂食させた偽手術マウスに比べて非常に早期から著しい体重の増加がみられた。体重の増加については、卵巣の摘出よりも高脂肪食の影響が大きいと考えられた。

マウスは通常、暗い場所を好むため、明るい場所と暗い場所を自由に行き来できる環境下では、暗い場所に滞在する時間が、明るい場所に比べて長くなる。明るい場所では高脂肪食を摂食できる、という条件付けを行った後、明るい場所と暗い場所を自由に行き来できるようにし、それぞれの場所における滞在時間や運動量、立ち上がり回数を測定して比較した。その結果、卵巣摘出後に高脂肪食を摂食させた群では、条件付け後の明るい場所の滞在時間と運動量に増加傾向がみられた(表1)。

表1：暗所、明所の移行回数、運動量、立ち上がり回数および滞在時間の条件付け前後の比較

	Control		Sham-HFD		OVX-LFD		OVX-HFD	
	pre-conditioning	post-conditioning	pre-conditioning	post-conditioning	pre-conditioning	post-conditioning	pre-conditioning	post-conditioning
Time spent in the light zone (ratio)	35.6	24.3	39.4	26.7	44.3	29.4	17.8	28.3 (p=0.067)
Transitions	16.75	25.75	18.2	22.6*	19	28.4*	9.2	24.2**
Movements in the dark zone	1614.25	1862.75	1520.8	1846.6*	1497.8	1960.6*	1472.6	1684
Movements in the light zone	821.75	708.5	958.6	757.4	1038.4	872.2	435.8	767.4 (p=0.057)
Rears in the dark zone	24.5	35	29	35*	23.8	34*	24.8	30.6
Rears in the light zone	13.5	18.25	23.6	18	21.6	16.4	9.6	15.4 (p=0.05)

高脂肪食を摂食させた卵巣摘出マウスに大豆イソフラボンを摂食させた結果、非摂食と比べて

体重や腎周囲脂肪組織の重量が有意に少なかった。
明暗ボックスを用いた行動学的試験では、条件付け後、高脂肪食を摂食した卵巣摘出マウスは暗所の滞在時間が長かったが、イソフラボンを摂食させたマウスでは暗所の滞在時間が長かった(図1)。

運動量や立ち上り回数については、閉経後に高脂肪食に加えイソフラボンを摂食した群では、条件付け後、暗所での回数が多かったが、高脂肪食のみを摂食した群では暗所での回数の違いは見られなかった。

また、ドーパミン受容体の発現について組織学的に検討した結果、閉経後に高脂肪食を摂食させた群に比べ、イソフラボンを摂食させた群では発現している細胞数が減少していた。

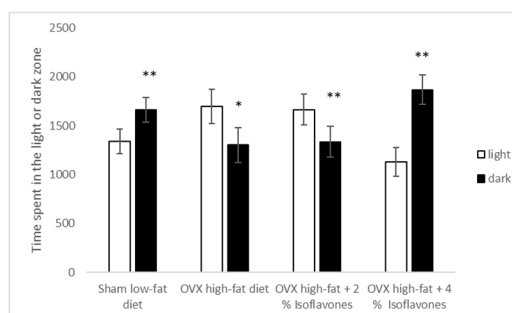


図1 条件付け後の暗所および明所の滞在時間

本研究結果より、卵巣摘出モデルマウスでは、高脂肪食の長期摂食(3ヵ月程度)により高脂肪食への嗜好性が高まる傾向がみられ、イソフラボンの摂食はその傾向を抑えることが示唆された。これらの作用機序の一つとして、ドーパミン受容体の発現量が関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Tomoko Koda
2. 発表標題 An experimental model for food tendency in menopausal women: prone to high-fat diet
3. 学会等名 The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoko Koda
2. 発表標題 Preventive effect of isoflavone on the tendency towards high-fat diet in ovariectomized mice: a menopausal model for women
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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