

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11604

研究課題名(和文) エストロゲンによる快楽性糖摂取行動促進作用のメカニズムと恒常性摂食調節との関連

研究課題名(英文) Estrogenic enhancement of hedonic sucrose solution intake and its relation to homeostatic energy intake

研究代表者

鷹股 亮 (Takamata, Akira)

奈良女子大学・生活環境科学系・教授

研究者番号：00264755

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)：エストロゲンは、高嗜好性スクロース溶液の摂取亢進作用を示すが、同様に人工甘味料の摂取も亢進させたことから、この摂取亢進作用は快楽性の調節を介する可能性が示された。またこの甘味摂取亢進作用には、側坐核shellのミューオピオイド受容体が関与していることが示された。エストロゲンの甘味摂取亢進作用は血漿グルコースが高くなると抑制された。また2-deoxy-D-glucoseを用いて糖利用を低下させた際に見られるエストロゲンのエネルギー摂取抑制作用は、スクロースを摂取させることにより消失した。また、レプチンとエストロゲンは相乗的にスクロース摂取を増加させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

摂食行動の快楽性調節と恒常性調節の相互関連についてはほとんどわかっていなかった。エストロゲンにはエネルギー摂取抑制作用があるが、本研究においてエストロゲンが快楽性スクロース摂取を亢進させ、恒常性エネルギー摂取抑制作用が小さくなることが明らかになった。また、そのメカニズムの一つとして側坐核shellのミューオピオイド受容体が関与していることを明らかにした。これらの結果は閉経前後での女性の食行動の変化とそのメカニズムを明らかにし、女性の健康的な食習慣のあり方を考える上で重要なデータであると考えられる。更に、これまで不明であった摂食行動の快楽性調節と恒常性調節の関連の解明につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Estrogen enhanced the intake of highly palatable sucrose solutions, but also enhanced the intake of artificial sweeteners, indicating that the estrogen-induced enhancement of sucrose intake is possibly mediated by hedonic regulation. The mu-opioid receptors in the shell of the nucleus accumbens may be involved in the estrogen-induced enhancement of palatable sucrose solution. The estrogen-induced enhancement of palatable sucrose intake was suppressed by elevated plasma glucose, while the estrogen-induced attenuation of energy intake stimulated by systemically administered 2-deoxy-D-glucose was abolished when sucrose was provided to ingest. Leptin and estrogen synergistically increased sucrose intake.

研究分野：環境生理学、行動生理学

キーワード：エストロゲン エネルギー摂取調節 嗜好性 快楽性調節 恒常性調節 報酬系

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

摂食行動は、様々な要因により調節されているが、女性ホルモンであるエストロゲンも摂食行動調節に影響を及ぼす。通常食が与えられた時、多くの動物種において、エストロゲンにはエネルギー摂取抑制・抗肥満作用があることが知られている。ヒトにおいても閉経後女性の肥満の発生頻度が上昇することが知られている。一方、エストロゲンが快楽性摂食調節に及ぼす影響に関する研究は少ない。エストロゲンは、アルコールやその他の薬物依存に関しては促進的に働くという報告がされているが、嗜好性の高い食物に対してはむしろ摂取抑制に働くという報告もある。

申請者は、卵巣摘出エストロゲン補充ラットでは高嗜好性のスクロース溶液が与えられると、エストロゲン欠乏ラットに比べてスクロース摂取が多くなることを明らかにした。エストロゲンによる快楽性スクロース摂取の亢進のメカニズムは不明であり、恒常性エネルギー調節との相互関連に関する研究はほとんど行われていない。エストロゲンが摂食行動の恒常性調節と快楽性調節に及ぼす影響を詳細に検討することにより、女性ホルモンの摂食調節への影響のメカニズムがより詳細に明らかになるだけでなく、これまでほとんどわかっていない恒常性調節と快楽性調節の相互関連のメカニズムの一端に迫ることができる可能性がある。

### 2. 研究の目的

エストロゲンは、快楽性スクロース摂取を増加させるが、そのメカニズムとエストロゲンによるスクロース摂取亢進と恒常性エネルギー摂取調節に及ぼす影響の相互関連を明らかにすることを目的として研究を行った。

エストロゲンによる快楽性スクロース摂取増加のメカニズムについては、主に報酬系を構成する中枢領域に及ぼすエストロゲンの影響について検討する。さらに依存行動と関連する $\mu$ オピオイド受容体の関与について検討を行う。エストロゲンの快楽性スクロース摂取増加と恒常性摂食調節との関連については、血漿グルコース濃度、血中レプチン濃度を変化させ、恒常性摂食調節を修飾した時のスクロース溶液摂取に及ぼすエストロゲンの影響を検討し、エストロゲンが恒常性摂食調節と快楽性摂食調節に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

全ての実験は7週齢のWistar系メスラットの卵巣を摘出し、エストロラジオールを補充したエストロゲン補充群(E2群)とコレステロール(Vehicle)を補充したエストロゲン欠乏群(Veh群)に分けて実験を行った。飼育環境は、12h/12hの明暗サイクル、室温23°Cとした。

(1) エストロゲンによる快楽性スクロース摂取促進作用のメカニズム

①エストロゲンによるスクロース摂取亢進行動の促進における快楽性調節を介するものか?

卵巣摘出後7日間の回復期間を挟みラットにスクロース、グルコース、フルクトース、人工甘味料であるアスパルテーム、スクラロース/アセスルファムK混合溶液を摂取させ、その摂取量をE2群とVeh群で比較した。ラットへのこれらの溶液の提示はクロスオーバーデザインで行った。

②エストロゲンによるスクロース摂取亢進行動の促進における側坐核 shell の $\mu$ オピオイド受容体の関与

卵巣摘出手術後7日間の回復期間を挟み、ラットに10%スクロースを自由摂取させた。エストロゲンのスクロース摂取亢進作用が確認された後、報酬系において主要な機能部位である側坐核 shell へ $\mu$ オピオイド受容体作動薬であるDAMGOまたはオピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンを局所注入し、スクロース摂取量を測定し、E2群とVeh群で比較した。

(2) エストロゲンによるスクロース摂取亢進作用と血漿グルコース濃度との関係

卵巣摘出手術後7日間の回復期間を挟み、ラットに10%スクロースを自由摂取させた。エストロゲンのスクロース摂取亢進作用が確認された後、ラットの頸静脈にカテーテルを留置した。手術からの回復(3日)後、ラットの静脈内グルコース注入により血漿グルコースレベルを上昇させた条件と2-Deoxy-D-glucose(2DG)を投与してグルコース利用を低下させた条件で10%スクロース溶液の摂取量を測定し、両群のスクロース摂取量を測定した。さらに、2DG投与後に嗜好性の高くない通常のエサの摂取も両群で測定した。

(3) エストロゲンとレプチンがスクロース摂食行動に及ぼす影響

卵巣摘出手術後7日間の回復期間を挟み、両群のラットの皮下に浸透圧ポンプを埋め込み、Leptinまたはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を持続的に投与し、その後の10%スクロース摂取量を4群で比較した。

#### 4. 研究成果

##### (1) エストロゲンによる快楽性スクロース摂取促進作用のメカニズム

###### ①エストロゲンによるスクロース摂取亢進行動の促進における快楽性調節を介するものか？

ラットに甘味溶液摂取を可能な環境に曝露するとスクロース、グルコースの摂取量だけではなく、人工甘味料摂取量においてもエストロゲン補充ラットでエストロゲン欠乏ラットよりも有意に多かった(図1)。

したがって、エストロゲンによるスクロース摂取亢進は、エネルギー摂取のための恒常性調節ではなく、快楽性調節によるものであることが示された。また、エストロゲン補充群では、スクロース、グルコース摂取時にも餌からの摂取エネルギーは少なかったが、これら糖質の摂取によるエネルギー摂取量が多かったため、餌のみを摂取したときにみられるエストロゲンのエネルギー摂取抑制が小さくなった。以上より、エストロゲンの恒常性のエネルギー摂取抑制作用に快楽性の調節が影響を及ぼすことが明らかになった。しかし、エストロゲンは、フルクトース摂取に対する摂取亢進作用は見られなかった。その原因は未だ不明だが、代謝経路の違いによるものではないかと考えられる。

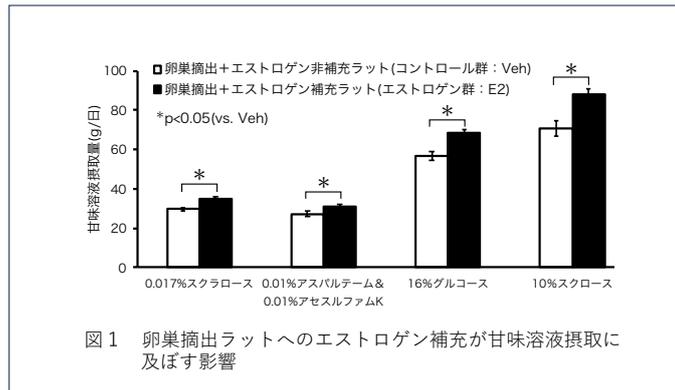


図1 卵巣摘出ラットへのエストロゲン補充が甘味溶液摂取に及ぼす影響

###### ②エストロゲンによるスクロース摂取亢進行動の促進における側坐核 shell の $\mu$ オピオイド受容体の関与

次に、報酬系において主要な機能部位である側坐核 shell へ  $\mu$  オピオイド受容体作動薬である DAMGO またはオピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンを局所注入し、スクロース摂取量を測定した。スクロース摂取は、DAMGO 投与により生理食塩水投与時よりも増加し、ナルトレキソン投与により減少した。また、E2 群では、DAMGO 投与後のスクロース摂取量が、Veh 群に比べて有意に多いことが示された(図2)。

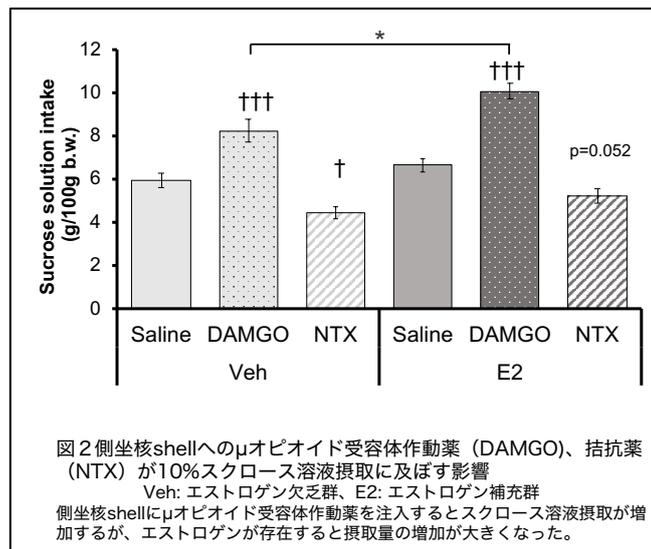


図2 側坐核shellへの $\mu$ オピオイド受容体作動薬(DAMGO)、拮抗薬(NTX)が10%スクロース溶液摂取に及ぼす影響  
Veh: エストロゲン欠乏群, E2: エストロゲン補充群  
側坐核shellに $\mu$ オピオイド受容体作動薬を注入するとスクロース溶液摂取が増加するが、エストロゲンが存在すると摂取量の増加が大きくなった。

以上の結果は、エストロゲンによるスクロース摂取亢進作用に側坐核  $\mu$  オピオイド受容体が関与している可能性を示すものであり、エストロゲンが、側坐核  $\mu$  オピオイド受容体の感受性を上昇させ、スクロース摂取量を増加させていると推察される。

##### (2) エストロゲンによるスクロース摂取亢進作用と血漿グルコース濃度との関係

エストロゲンの恒常性と快楽性エネルギー摂取調節に及ぼす相互作用について明らかにするため、エストロゲンによるスクロース摂取亢進のメカニズムにおける血漿グルコースレベルの影響を明らかにする実験を行った。

血漿グルコース濃度の上昇により、エストロゲン補充群では10%スクロース摂取量は有意に減少し(図3)、血漿グルコース利用低下により有意に減少したが、エストロゲン欠乏群では有意な差が認められなかった。エストロゲンは血漿グルコース濃度の変化に対する感度を上昇させ、恒常性のエネルギー摂取調節メカニ

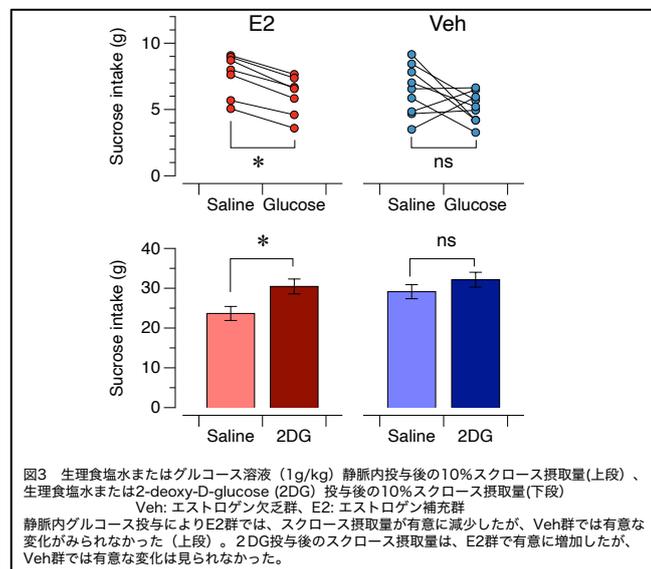


図3 生理食塩水またはグルコース溶液(1g/kg)静脈内投与後の10%スクロース摂取量(上段)、生理食塩水または2-deoxy-D-glucose(2DG)投与後の10%スクロース摂取量(下段)  
Veh: エストロゲン欠乏群, E2: エストロゲン補充群  
静脈内グルコース投与によりE2群では、スクロース摂取量が有意に減少したが、Veh群では有意な変化がみられなかった(上段)。2DG投与後のスクロース摂取量は、E2群で有意に増加したが、Veh群では有意な変化は見られなかった。

ムを介してスクロース摂取量を調節したと考えられる。また、本研究室のこれまでの研究より 2DG 投与後の餌（嗜好性が高くない）の摂取量はエストロゲンにより抑制されることを示してきたが、2DG 投与後のスクロース溶液を介したエネルギー摂取量にエストロゲンの影響は見られなかった。これは、エストロゲンはスクロースからのエネルギー摂取を増加させることを示す結果であり、エネルギー欠乏時にエストロゲンは嗜好性の高い甘味に対して摂取量を増加させる作用があることを示した。さらに、免疫組織化学的 c-Fos 発現の検討より、エストロゲンによる甘味摂取量亢進における恒常性調節と快楽性調節の相互作用に視床下部外側野のオレキシンニューロン活動が関与していることが示唆された。

### （3）エストロゲンとレプチンがスクロース摂取行動に及ぼす影響

レプチンはエストロゲン同様に視床下部弓状核に作用し恒常性の摂食抑制作用を示す物質である。そこで、エストロゲンとレプチンが快楽性調節と恒常性調節に及ぼす影響を明らかにし、エストロゲンとレプチンの相互作用を検討することを目的として実験を行った。浸透圧ポンプを用いて E2 群と Veh 群のラットにレプチンまたは PBS のいずれかを 14 日間持続的に投与した。

PBS 投与した Veh 群では、E2 群よりもスクロース摂取量が少ないことが確認された。さらに、Veh 群ではレプチン投与によりスクロース摂取量が増加する傾向を示し、摂取量にエストロゲン群と有意な差がみられなくなった。

一方、短期的プリファレンステスト後の視床下部脳弓周囲・外側野のオレキシンニューロンにおける c-Fos 発現細胞数は、E2-Leptin 群で他の群に比べて有意に多かった。以上より、エストロゲンによるスクロース摂取亢進作用にレプチンが関与している可能性が示されたが、現在までに十分なサンプル数がえられていないためさらに研究を進めていく必要がある。

以上、エストロゲンのスクロース摂取作用は快楽性であり、恒常性のエネルギー摂取調節と密接に関連して調節が行われていることが明らかになった。しかし、その詳細なメカニズムを解明するためには更なる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takamata Akira, Nishimura Yuri, Oka Ayano, Nagata Mayuna, Kosugi Natsumi, Eguchi Sayaka, Negishi Hiroko, Morimoto Keiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Endogenous Androgens Diminish Food Intake and Activation of Orexin A Neurons in Response to Reduced Glucose Availability in Male Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14061235	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 該当する

1. 著者名 Yokota Nakagi Naoko, Omoto Sayo, Tazumi Shoko, Kawakami Mizuho, Takamata Akira, Morimoto Keiko	4. 巻 10
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 e15193
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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kosugi N, Eguchi S, Oka A, Nagata M, Takamata A.
2. 発表標題 Interactive effect of estrogen and leptin on palatable sucrose solution in ovariectomized rats.
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江口紗也香、小杉夏実、鷹股亮
2. 発表標題 慢性暑熱曝露とエストロゲンが雌ラットの摂食行動と体重調節に及ぼす影響
3. 学会等名 第61回日本生気象学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小杉夏実、江口紗也香、鷹股亮
2. 発表標題 エストロゲン補充とレプチン投与が卵巣摘出ラットの高嗜好性スクロース摂取に及ぼす影響
3. 学会等名 第61回日本生気象学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鷹股亮
2. 発表標題 摂食行動、睡眠覚醒リズム、うつ様行動に及ぼすエストロゲンと光環境の影響
3. 学会等名 第59回日本生気象学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森ゆめ、鷹股亮
2. 発表標題 エストロゲンと暑熱環境曝露が摂食行動および体温調節機構に及ぼす影響
3. 学会等名 第59回日本生気象学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鷹股亮（永島計 編著）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 杏林書院	5. 総ページ数 179
3. 書名 体温の「なぜ？」がわかる生理学	

〔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	森本 恵子  (Morimoto Keiko)  (30220081)	京都光華女子大学・健康科学部・教授     (34307)	

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			
英国	University of Sussex			