

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22780119

研究課題名（和文） 動物の高脂肪食品への執着にいたる機序の解明

研究課題名（英文） Mechanism of Induction of addiction like behavior for fatty foods

研究代表者

松村 成暢（MATSUMURA SHIGENOBU）

京都大学・大学院農学研究科・助教

研究者番号：70467413

研究成果の概要（和文）：脂肪を多く含む食品は我々を惹き付けてやまない。この脂肪による美味しさに脳内の快感物質である β -endorphin の関与が考えられる。脂肪の摂取により脳内で β -endorphin の分泌されることが本研究により明らかとなった。また、脂肪を胃内に投与しても β -endorphin 分泌はみられなかった。脂肪を味わうことにより脳内で分泌された β -endorphin が高脂肪食品の高度な嗜好性に関与することが示された。

研究成果の概要（英文）：Fatty foods are attractive for human. It is thought that β -endorphin might be partially involved in palatability of fatty foods. In this study, we observed that fat ingestion could promote β -endorphin release in the brain. However, infusion of fat into the stomach did not affect β -endorphin release. These results raise the possibility that β -endorphin released in the brain may contribute to palatability of fatty foods.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,870,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学、食品科学

キーワード：生理学

1. 研究開始当初の背景

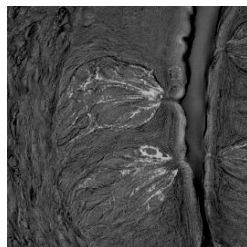
脂肪を多く含む食品は我々をやみつきにさせるような魅力的な美味しさ（嗜好性）を持つ。また、このような食品は口の中で単に美味しいというだけでなく、飲み込んだ後にも高度な満足感をもたらす。脂肪の持つこれらの作用により、脂肪を多く含む食品への高度な嗜好性が形成され、時に薬物のように執着と呼べるほどの欲求を生み出す。脂肪は

栄養素としては最高のカロリー源であり、心臓や筋肉など持久的な活動のエネルギー源となることから、脂肪を選択的に摂取することは非常に合理的な行動である。しかしながら、現代社会のように容易に食べ物を手に入れることができる状況では、脂肪の持つこのような性質は時に脂肪の過剰な摂取を招き、肥満や生活習慣病の原因となることから問題視されている。この二律背反する特性を制

御し、健康な社会の食基盤を形成するためには、脂肪の高嗜好性のメカニズムの詳細を明らかにすることが重要であるが、その科学的アプローチは進んでいない。

そもそも、脂肪は無味であり脂肪を多く含む食品の嗜好性は、脂肪そのものが持つ独特な物理的な性質、および脂肪に含まれる脂溶性の香り成分によるものという考えが広く受け入れられてきた。しかしながら、脂肪分子が口腔内で化学的に受容され、神経系を介して脳に信号が伝達されているという仮説を申請者の所属する研究室が初めて提唱した。申請者らにより脂肪酸結合タンパク質である CD36、GPR120 が有郭乳頭味細胞に発現していることが明らかとなり (図 1)、口腔内で脂肪分子が化学的に認識されることが初めて示された (Fukuwatari *et al.*, 1997 *FEBS Lett.*, Matsumura *et al.*, 2007 *Biomed Res.*)。これは、脂肪が他の 5 基本味 (甘味、苦味、うま味、酸味、塩味) と同様に味細胞により受容され、脂肪が第六番目の味として認識されている可能性を示すものであり、現在ではこの考えが広く世界中の研究者により受け入れられている。

図 1 マウス舌上皮組織の味細胞における GPR120 の発現 (味細胞は紡錘状の形に集合して味蕾を形成しており、GPR120 を発現している味細胞だけが白く染色されている) Matsumura *et al.*, 2008



これまで申請者の所属する研究室では薬物の依存性や執着の評価を行なう実験系 (条件付位置嗜好性試験、オペラントレバー押しパラダイム) を用いて、マウスが脂肪に執着するという事を明らかにしてきた (Imaizumi *et al.*, 2002 *Brain Res*, Yoneda *et al.*, 2007, *Life Sci.*)。また、低カロリー脂肪代替物に対してマウスは決して執着しないことを明らかにした (Suzuki *et al.*, 2006 *Nutrition*)。現在いくつか市販されている脂肪代替物は口の中での美味しさは再現できても、飲み込んだ後の満足感は再現できず、どこか物足りなさを感じてしまうのが現状である。

2. 研究の目的

脂肪を多く含む食品は我々を惹き付けてやまない。これは脂肪の美味しさと摂取した後に得られる高度な満足感によるものだと考えられるが、この満足感の発生メカニズムは明らかではない。摂取した脂肪は体内で消化、吸収される過程で様々な臓器で受容、代謝される。この過程において、摂取した脂肪の情報は最終的に脳へと伝達されることが、脂肪による高度な満足感の発生に関与するものと考えられる。

β -endorphin は内因性オピオイドであり視床下部弓状核の神経で主に産生さる。 β -endorphin はモルヒネのように鎮痛作用を持ち、快感を惹起することから脳内麻薬とも呼ばれている。また、アルコール依存性にも関与しているとされている。脂肪摂取により β -endorphin が分泌されることが推測されるが、そのメカニズムは不明である。

動物がどの臓器 (舌、消化管、肝臓など) でどのような機序で脂肪を認識して、脳内で β -endorphin を分泌させるのか、そしてこれが脂肪の満足感、執着につながるのかを明らかに検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 脂肪摂取により β -endorphin ニューロンが活性化されるのか

β -endorphin が脂肪摂取により脳内で放出されるのか、どのような刺激が β -endorphin 放出を促進するのかを検討した。

脂肪をマウスに摂取させ、一時間、二時間後に脳を摘出しホルマリン固定を行った。脳を凍結させ、クライオスタットにより切片を作成し、c-fos と POMC 抗体を用いて染色を行った。 β -endorphin は前駆体の proopiomelanocortin (POMC) より産生されるため POMC を発現している神経細胞は全て β -endorphin ニューロンである。活動の低い神経において c-fos はほとんど発現がみられない。c-fos は神経が活性化されると神経細胞内で合成されるため、神経活性化の指標と考えられている。 β -endorphin ニューロンにおいて c-fos の発現の有無を検討することにより、 β -endorphin ニューロンの活性化を検討した。

(2) 胃内投与による検討

脂肪を口の中で味わうことなく胃内に直接投与した際の β -endorphin ニューロンの活性化を検討した。マウスに胃内投与用のカテーテルを手術にて設置した。このカテーテルを通して胃内に直接脂肪を投与して検討を行った。カテーテル設置後、一週間の回復期間を設けた。試験当日にシリンジポンプを用いて脂肪を胃内に投与し、一時間後に脳を摘出した。

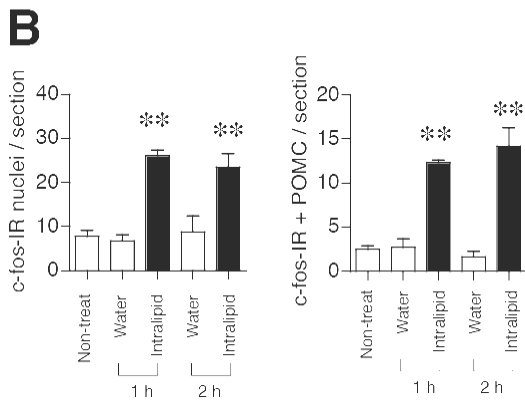
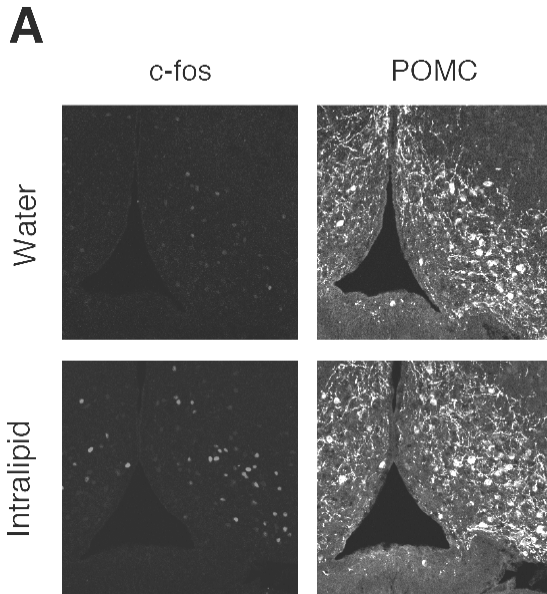


図 2 Effect of Intralipid ingestion on c-fos expression in POMC neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. (A) Immunohistochemical staining of c-fos and POMC (β -endorphin). (B) Number of c-fos expressing POMC neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. Values are presented as the mean \pm SEM; n = 5 (* p < 0.05, ** p < 0.01 for non-treated vs. Intralipid (Dunnett's post hoc test)).

(3) 味覚神経切除による検討

味物質は舌上の味細胞に受容され、味覚神経によりその情報が脳へと伝達される。脂肪分子が味細胞により受容されるのであれば味覚神経を切除すると脂肪の嗜好性が低下し、 β -endorphin 分泌も減弱すると推測される。そこで、味覚神経を手術により切除して同様の検討を行った。

4. 研究成果

(1) 脂肪摂取により β -endorphin ニューロンが活性化されるのか

脂肪の摂取により視床下部弓状核周辺に c-fos の発現が多数見られた (図 2A)。また、POMC との二重染色により c-fos を発現している細胞の大部分は β -endorphin 産生ニューロンであることが明らかとなった (図 2B)。つまり脂肪の摂取により β -endorphin 産生ニューロンが活性化されることが明らかとなった。

水の摂取により c-fos 発現の変化はみられなかった。

(2) 胃内投与による検討

次に胃内投与用に胃カテーテルを手術により設置したマウスを用いて検討した。脂肪の胃内投与一時間後では c-fos の発現上昇はみられなかった (図 3)。しかしながら、投与二時間後に脂肪を投与した群で c-fos 発現の上昇がみられた。

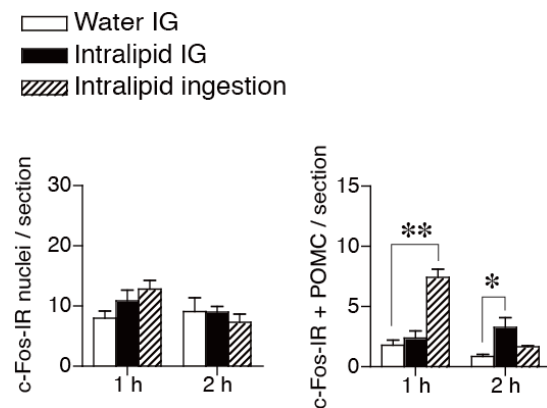


図 3: Effect of intragastric administration of Intralipid on c-fos expression in POMC neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. Values are presented as the mean \pm SEM; n = 6 (* p < 0.05, ** p < 0.01, for Intralipid-administered group, Intralipid ingestion group vs. water-administered group (Dunnett's post hoc

(3) 味覚神経切除による検討

味覚神経切除手術により脂肪摂取後の c-fos 発現の増加が減弱した (図 4)。以上の結果より、脂肪を口腔内で味わうことにより β -endorphin 分泌が促進され、これが油脂の高度な嗜好性、満足感の一部に関与することが示唆された。

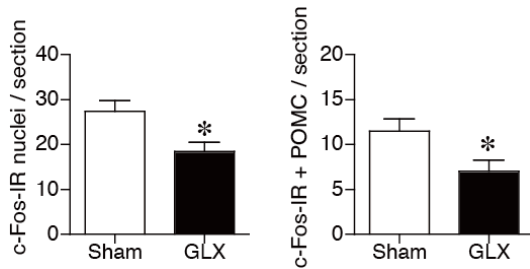


図 4 Effect of glossopharyngeal nerve transection surgery (GLX) on c-fos expression in POMC neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. Values are presented as the mean \pm SEM; n = 6 (*p < 0.05, for sham vs. GLX (unpaired t-test)).

脂肪摂取により β -endorphin ニューロンの活性化つまり β -endorphin 分泌が促進される可能性が示唆された。脂肪の胃内投与 2 時間後にもわずかではあるが β -endorphin ニューロンにおいて c-fos の発現上昇、つまり活性化がみられた。このことは脂肪を口で味わうだけでなく、飲み込んだ後、消化吸收の過程においても β -endorphin 分泌が促進される可能性を示している。

また、味覚神経を切除したマウスにおいて脂肪摂取後の β -endorphin ニューロンの活性化が減弱した。これはおそらく脂肪分子が味細胞に発現している CD36 や GPR120 といった脂肪受容体を介して受容され、その情報が味覚神経を経由して脳へと伝達されることを示唆している。

以上の結果より、口の中 (味細胞) での脂肪分子の受容、および飲み込んだ後の作用により β -endorphin ニューロンが活性化されることが示された。これにより β -endorphin が脳内で分泌され、脂肪を多く含む食品を食べた時の多幸福感が引き起こされ、さらなる摂食意欲が誘因される可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

① Matsumura S, Eguchi A, Okafuji Y, Tatsu S, Mizushige T, Tsuzuki S, Inoue K, Fushiki T. Dietary fat ingestion activates β -endorphin neurons in the hypothalamus. 査読有, *FEBS Lett.* 2012 Apr 24;586(8):1231-5. 2012 Mar 23. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.028

[学会発表] (計 5 件)

① 松村成暢、江口愛、永井克也、都築巧、井上和生、伏木 亨、舌および消化管における脂肪の受容 The 9th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception、2011 年 10 月 4 日、福岡

② 松村 成暢、江口 愛、谷田 守、iao Shen、永井 克也、都築 巧、井上 和生、伏木 亨、油脂の口腔内刺激が胃副交感神経活動に与える影響、日本味と匂学会第 45 回大会 2011 年 10 月 6 日、金沢

③ 松村 成暢、江口 愛、都築 巧、井上 和生、伏木 亨、Recognition of dietary fat in the oral cavity, XI Asian Congress of Nutrition、2011 年 7 月 14 日、Suntec city, Singapore

④ 松村 成暢、江口 愛、北林伸英、谷田守、Shen Jiao、堀井 裕子、永井 克也、都築 巧、井上 和生、伏木 亨、摂取した脂肪が胃副交感神経活動に与える影響、日本味と匂学会第 44 回大会、2010 年 9 月 9 日、小倉

⑤ 松村 成暢、江口 愛、北林伸英、谷田守、Shen Jiao、堀井 裕子、永井 克也、都築 巧、井上 和生、伏木 亨、コーン油十二指腸投与が胃副交感神経活動に与える影響、第 64 回日本栄養食糧学会大会、2010 年 5 月 22 日、徳島

6. 研究組織

(1)研究代表者

松村 成暢 (MATSUMURA SHIGENOBU)
京都大学・大学院農学研究科・助教
研究者番号：70467413

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：