

令和元年5月19日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K04199

研究課題名(和文)人工甘味料の摂取による体重増加における条件性満腹感消去の役割と肥満防止策の開発

研究課題名(英文) Effects of extinction of conditioned satiety on the body-weight gain induced by artificial sweetener consumption in rats

研究代表者

青山 謙二郎 (Aoyama, Kenjiro)

同志社大学・心理学部・教授

研究者番号：50257789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：人工甘味料摂取がラットの体重と砂糖を強化子とするレバー押し行動に与える影響を検討した。人工甘味料摂取により、甘みに対して生じる条件性満腹感が消去され、餌の摂取量と体重が増加することが予測された。加えて、砂糖に対するレバー押し行動も増加し、そのセッション内減少が緩やかになることも予測された。実験の結果、上記の仮説を支持する結果を得た。ただし、飼育に用いる餌の種類によって結果が異なることも判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工甘味料摂取がラットの体重と飼育用餌の摂取量を増加させる場合がある結果は、先行研究と一致する。加えて、その場合に砂糖を強化子とするレバー押し行動が増加し、レバー押し行動のセッション内減少が緩やかになることは、甘味に対する条件性満腹感の消去が餌摂取量増加と体重増加の原因であるとの仮説を支持する。これらのデータは、人工甘味料摂取が、通常の目的と反対に、体重増加をはじめとする健康悪化につながる可能性を示す一方、条件づけ原理の応用により悪影響を緩和できる可能性をも示唆する。ただし、人工甘味料摂取の効果は飼育用餌の影響を受けたことから、人間の日常生活における影響は慎重に見極める必要がある。

研究成果の概要(英文)： We investigated the effects of artificial sweetener consumption on body-weight gain and operant responding for sugar pellets in rats. Repeated experience of artificial sweetener should extinguish the conditioned satiety response to the sweet taste CS and thus should facilitate chow intake and body-weight gain. In addition, the experience of artificial sweetener should increase operant responding for sugar pellets and alleviate within-session decreases in responding. Results from the experiments supported these predictions. However, we found that maintenance diet was an important mediator for the effects of artificial sweetener consumption on body-weight gain, chow consumption, and operant responding for sugar pellets.

研究分野：心理学

キーワード：人工甘味料 肥満 条件づけ 条件性満腹感 セッション内変動 ラット

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

カロリーの無い人工甘味料を多く摂取する人ほど、肥満の程度が高いことが、いくつかの調査研究により示されている（e.g., Fowler ら, 2008）。このような相関研究から人工甘味料の摂取が原因となって肥満傾向が高まっている可能性が指摘されている。その一方で、肥満傾向が高いが故に人工甘味料の摂取が多くなるという逆方向の因果関係も考えられ、因果関係は特定されていない。因果関係の特定には人工甘味料の摂取を独立変数として操作した実験的研究が必要とされるが、人間を対象として長期間にわたって人工甘味料の摂取を操作することは、現実には困難である。

そのような中、米国 Purdue 大学の Dr. Swithers らの研究チームでは、自由摂食状態で飼育されたラットにカロリーの無い人工甘味料であるサッカリンで甘く味を付けたヨーグルトを与える条件（サッカリン群）と高カロリーのグルコースで甘く味を付けたヨーグルトを与える条件（グルコース群）で、カロリー摂取量（飼育用の餌とヨーグルトの合計）と体重の増加を数週間にわたり比較した（例えば、Swithers & Davidson, 2008）。その結果、常識とは逆に、サッカリン群のカロリー摂取量がグルコース群よりも多くなった。つまり、サッカリン群の餌摂取量が、グルコース群がグルコースと餌から摂取するカロリーよりも多くなった。加えて、体重および体脂肪の増加量もサッカリン群の方が多くなった。このことから、人工甘味料摂取が原因となって体重増加が生じることが示された。

このような実験結果は繰り返し再現されているが、なぜ人工甘味料の摂取が逆説的に体重を増加させるのかについては、現在、仮説的なアイデアが提唱されている状態にとどまる。一般に自然界に存在する甘い味の食物（例、果実や母乳）は高カロリーであるため、その摂取経験により、「甘味」を条件刺激、「高カロリー」を無条件刺激とする条件づけ（風味・栄養条件づけ）が生じる。このような条件づけが成立すると、条件刺激である甘味を味わうと、条件反応として「条件性満腹感（conditioned satiety）」が生じる。この条件性満腹感が生じることで、過度にカロリーを取ることが防がれ、適切な摂食量が保たれると考えられている。

Swithers らは、カロリーの無い人工甘味料を摂取すると、風味・栄養条件づけの消去が生じる可能性に着目した。つまり、人工甘味料の摂取経験は、「甘味」という条件刺激が与えられるが、「高カロリー」という無条件刺激が与えられない消去となる。そして、条件反応としての条件性満腹感が消去されることが、適切な摂食量のコントロールができなくなる原因であるとの仮説を提唱している。

### 2. 研究の目的

従来の研究では、サッカリン摂取の効果により飼育用餌の摂食量が増加したことをもって条件性満腹感の消去が生じた証拠として扱っていた。しかし、サッカリン摂取により餌の摂食量が増加するには、人工甘味料が食欲に関係するホルモンの分泌を変化させるなど、別の可能性も考え得る。したがって、単に摂食量の増加を示すだけでなく、摂食パターン（セッション内減少パターン）の詳細な分析により、条件性満腹感による効果と一致することを確認する。このような研究を通して、人工甘味料の使用による逆説的な体重の増加を防止することを目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 一般的な方法

本研究では一般的に以下のような方法を用いた。被験体は実験経験のない Wistar 系雄アルビノラットであった。実験は3つの期間からなつた。①レバー押し訓練期、②ヨーグルト期、③レバー押しテスト期である。なお、レバー押し訓練期の当初は、レバー押し行動の獲得を促進するために餌の制限を実施するが、それ以降は自由に飼育用の固形飼料が摂取でき、水も飲める状況で飼育した。

#### ① レバー押し訓練期

訓練は5日間実施した。初日の訓練実施前にホームケージで飼育用の餌を17時間剥奪した。それ以降は、ホームケージで飼育用の餌は常に自由に摂取できるようにした。訓練ではラットをオペラント箱に入れ、レバーを押すと1粒の砂糖ペレット（45mg, Bio Serve）を与えた（連続強化スケジュール）。訓練最初の2日間は60分間、残りの3日間は30分間の訓練を実施した。

#### ② ヨーグルト期

ホームケージで飼育用の餌を自由に摂食でき、水も自由に摂取できる状態のラットに、ヨーグルトを提示した。ヨーグルトは条件によって、甘味料を加えないプレーンヨーグルト、0.3%のサッカリンを加えたサッカリン入りヨーグルト、20%のグルコースを加えたグルコース入りヨーグルトの3種類の中から、適当なものを与えた。ヨーグルト期の長さは、実験により変化した。

#### ③ レバー押しテスト期

ラットをオペラント箱に入れ、レバーを押すと1粒の砂糖ペレット（45mg, Bio Serve）を与えた（連続強化スケジュール）。テストは30分間であった。テストの日数は実験により変化した。なお、テスト期においても、飼育室では飼育用の餌と水は自由に摂取できた。

#### (2) 個別の方法

##### ① 実験1の方法

実験1では、短期間で的人工甘味料摂取の効果を検討した。そのため、ヨーグルト期は5日間とした。16匹のラットの半数(サッカリン群)は、5日ともサッカリン入りヨーグルトを30g、残り半数のラット(グルコース群)は、5日ともグルコース入りヨーグルトを30g与えた。その後のレバー押しテスト期は2日間であった。

なお、飼育用の餌は、オリエンタル酵母工業(株)のMFを用いた。

## ② 実験2の方法

実験2では、長期間(3週間)の人工甘味料の効果を検討した。また、サッカリンによる体重増加の効果をより純粋に検討するため、統制群はプレーンヨーグルトのみを与える条件とした。3週間のヨーグルト期において、週に6日間、1日につき20gのヨーグルトを与えた。残り1日はヨーグルトは与えなかった。16匹のラットの半数(サッカリン群)は、6日の内、3日間はサッカリン入りヨーグルトを、残り3日間はプレーンヨーグルトを与えた。2種のヨーグルトの順番は不規則に変化させた。残り半数のラット(プレーン群)は、6日ともプレーンヨーグルトを与えた。

加えて、実験2では、サッカリンの摂取経験が、ラットの砂糖渴望に及ぼす影響についても検討した。砂糖渴望の程度は、砂糖ペレットと連合した手がかり刺激(cue)に対する反応性を測度とした。このため、レバー押し訓練期では、ラットがレバーを押すたびに砂糖ペレットに加えて3秒間の光と音の複合刺激を提示した。その上で、ヨーグルト期初日の前日(すなわちレバー押し訓練期最終日の翌日)に1回目の手がかり反応性テストを、ヨーグルト期最終日の翌日(すなわちレバー押しテスト期前日)に2回目の手がかり反応性テストを実施した。手がかり反応性テストでは、ラットはオペラント箱に30分間入れられた。ラットがレバーを押すたびに、3秒間の光と音の複合刺激を提示したが、砂糖ペレットは与えなかった。ここで、レバーを多く押すほど砂糖渴望が強いと判断する。また、1回目から2回目の手がかり反応性テストにかけて、レバー押し数が増加した場合、砂糖渴望の孵化(incubation)が生じたと判断する。

レバー押しテスト期では、レバー押し訓練期の手続きに合わせて、レバーを押すたびに砂糖ペレットに加えて光と音の複合刺激を提示した。テストは1日間実施した。

なお、飼育用の餌は先行研究(Swithers & Davidson, 2008)と同じもの(Lab Supply社のLabDiet Rodent 5001)を用いた。

## ③ 実験3の方法

実験3では、実験2と同様の手続きを、実験1と同じ飼育用の餌(オリエンタル酵母工業(株)のMF)を用いて実施した。ただし、手がかり反応性テストは省略した。そのため、レバー押し訓練期およびレバー押しテスト期のレバー押しには砂糖ペレットのみを提示し、光と音の複合刺激は提示しなかった。

レバー押し訓練期の後に、実験2と同様に3週間のヨーグルト期を設け、サッカリン群とプレーン群の手続きも同様に実施した。また、レバー押しテスト期は2日間実施した。

### (3) レバー押しテスト期のセッション内変動の分析

レバー押しテスト期のデータについては、レバー押し行動のセッション内変動を検討した。セッション内変動の検討には、レバー押し行動の反応率を経過時間の関数として扱うだけでなく、累積ペレット提示数の関数としても扱い、回帰直線をあてはめそのパラメータを算出した。

## 4. 研究成果

### (1) 実験1の結果

#### ① ヨーグルト期の体重と摂取カロリー

図1にヨーグルト期での体重の推移を示す。サッカリン群の体重増加が、グルコース群よりも有意に著しかった。図2にヨーグルト期での摂取カロリーを示す。グルコース群ではグルコースからカロリーを摂取したが、サッカリン群ではその分を餌から摂取し、総量では群間に差は見られなかった。なお、ヨーグルトはほぼ全ての量が毎回摂取された。

#### ② レバー押しテスト期のレバー押し反応数

テスト期2日間のデータを平均した。テスト期の平均レバー押し反応数(SEM)は、グルコース群が27.7(6.1)回、サッカリン群が23.4(9.1)回で、群間に有意な差は見られなかった。

#### ③ テスト期でのセッション内変動

テスト期2日間のデータを平均した。30分の実験セッションを5分ブロックに分割した。テスト期のレバー押し反応数のセッション内変動を図3に示す。図3の縦軸は3分あたりの反応

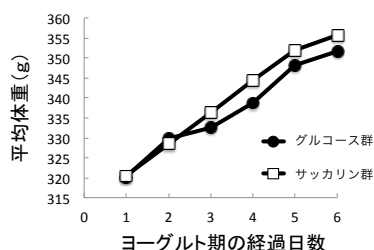


図1 ヨーグルト期での平均体重の推移

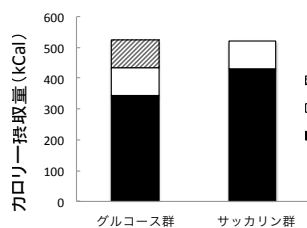


図2 ヨーグルト期でのカロリー摂取量

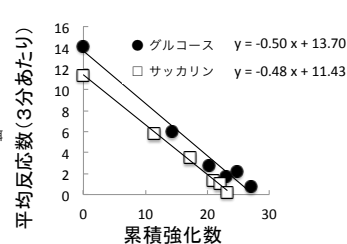


図3 レバー押しテスト期でのセッション内変動

数（反応率）、横軸は実験セッション内での累積ペレット提示数である。グルコース群、サッカリン群の両群とも、反応率は累積摂食量の1次関数として良く記述できた ( $R^2 > .98$ )。しかし、セッション内減少パターンには有意な差は見られなかった。

## (2) 実験2の結果

### ① ヨーグルト期の体重と飼育用餌の摂取量

図4にヨーグルト期での体重の平均値 (*SEM*) の推移を示す。サッカリン群の体重が、プレーン群よりも有意に増加した。ヨーグルト期 (3週間) 全体での飼育室における飼育用餌の摂取量の平均値は、サッカリン群は487.3g、プレーン群は441.4gであり、サッカリン群の方が有意に多くの飼育用餌を食べていた。なお、ヨーグルトはほぼ全ての量が毎回摂取された。

### ② 手がかり反応性テストでのレバー押し反応数 (砂糖渴望の測定)

図5に手がかり反応性テストでの平均レバー押し反応数 (*SEM*) を示す。テスト1からテスト2に反応数は増加していた。つまり、砂糖剥奪による渴望の孵化 (incubation of craving) が生じた。ただし、群間に差は見られず、サッカリン摂取は渴望の孵化の程度に影響しなかった。

### ③ レバー押しテスト期のレバー押し反応数

30分間のレバー押し数の平均値は、サッカリン群は51.3回、プレーン群は32.3回であり、サッカリン群の方が有意に多かった。つまり、サッカリンの摂取経験により、その後の砂糖ペレットの摂取量が増加した。

### ④ テスト期でのセッション内変動

30分の実験セッションを5分ブロックに分割した。レバー押し反応数のセッション内変動を図6に示す。図6の縦軸は5分あたりの反応数 (反応率)、横軸は実験セッション内での砂糖ペレットの累積摂食量である。両群とも、反応率は累積摂食量の1次関数として良く記述できた ( $R^2 > .96$ )。回帰直線の傾きは、サッカリン群の方が有意に緩やかであった。つまり、1粒の砂糖ペレット摂取により生じる反応率の低下の程度が緩やかであった。また、x軸切片は、サッカリン群の方が有意に大きかった。つまり、何粒の砂糖ペレットを食べた時点でレバー押し行動が終了するかを予測する値は、サッカリン群の方が多かった。ただし、y軸切片に有意な差はなかった。つまり、テストセッション当初の反応率は群間で差が見られなかった。

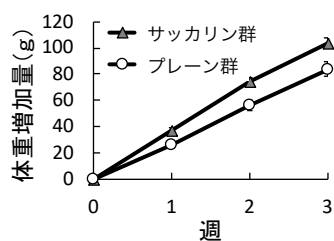


図4 ヨーグルト期の体重増加量

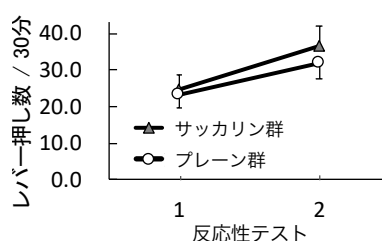


図5 手がかり反応性テストでの反応数

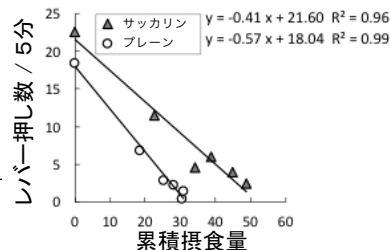


図6 テスト期でのセッション内変動

## (3) 実験3の結果

### ① ヨーグルト期の体重と飼育用餌の摂取量

3週間での体重増加量の平均値 (*SEM*) はサッカリン群で99.1 (3.3)g、統制群で93.2 (8.7)gであり、有意な差はなかった (図7)。3週間での飼育用餌の摂取量 (体重100gあたり) は、サッカリン群で148.0 (4.3)g、統制群で140.1 (2.7)gであり、サッカリン群の方が飼育室での餌の摂取量は有意に多かった。

### ② レバー押しテスト期のレバー押し反応数

3日間の平均レバー押し数は、サッカリン群で43.1 (9.6)回、統制群で34.1 (10.6)回であり、有意な差はなかった。

### ③ レバー押しテスト期でのセッション内変動

テスト期3日間のデータを平均した。図8左は、3分あたりのレバー押し数を経過時間 (3分ブロック) の関数として表している。群間に有意な差は見られなかった。図8右に、3分あたりのレバー押し数を累積ペレット提示数の関数として示す。どちらの群も、セッション内変動は、累積ペレット提示数の1次関数としてよく記述できた ( $R^2 > .95$ )。ただし、回帰直線のパラメータに群間に差は見られなかった。

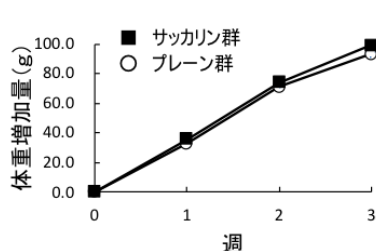


図7 ヨーグルト期での体重増加

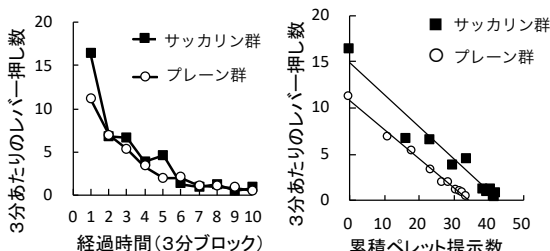


図8 テスト期でのレバー押し行動のセッション内変動

#### (4) 一連の研究結果のまとめ

以上の3つの研究から、以下の結果が得られた。

① Purdue 大学の研究グループと同一の飼育用餌 (LabDiet 5001) を用いた場合、サッカリン入りヨーグルトとプレーンヨーグルトをランダムな順で摂取したサッカリン群は、プレーンヨーグルトのみを摂取したプレーン群よりも、I. 体重が増加し、II. 飼育室でのカロリー摂取量が増加し、III. テスト期のセッション内減少が緩やかになった。これらの結果は、人工甘味料の摂取により、甘味CSに対して生じる条件性満腹感が弱くなるとの仮説を支持する。

② ただし、先行研究と異なる餌 (オリエンタル酵母の MF) を用いた場合、サッカリン入りヨーグルトとプレーンヨーグルトをランダムな順で摂取したサッカリン群と、プレーンヨーグルトのみを摂取したプレーン群を比べた場合、I. 体重の増加に差は無く、II. 飼育室でのカロリー摂取量が増加し、III. テスト期のセッション内減少に差がなかった。このことは、人工甘味料摂取の効果が、普段食べている食物によって異なることを意味している。したがって、人工甘味料摂取による体重増加効果の一般性は、慎重に考察する必要がある。

③ 先行研究と異なる餌 (オリエンタル酵母の MF) を用いた場合でも、サッカリンヨーグルトのみを与えられたサッカリン群とグルコース入りヨーグルトのみを与えられたグルコース群を比べた場合、I. サッカリン群の方が体重増加が激しく、II. 飼育室でのカロリー摂取量には群間に差がなく、III. テスト期のセッション内変動に差がなかった。つまり、グルコースに比べてサッカリンは代謝を変化させている可能性が示唆される。

このように、サッカリン摂取の効果は、条件性満腹感の働きを弱めるだけでなく、代謝にも影響し、また普段食べている食物の影響も受けることが示唆される。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

1. Aoyama, K., Barnes, J., Koerber, J., Glueck, E., Dorsey, K., Eaton, L., & Grimm, J. W. (2016). Systemic injection of the DAD1 antagonist SCH 23390 reduces saccharin seeking in rats. *Appetite*, 105, 8-13. 査読有  
<https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.05.008>

[学会発表] (計5件)

1. Aoyama, K. Repeated consumption of saccharin did not affect operant responding for sugar pellets in rats. Society for the Quantitative Analysis of Behavior 2019年

2. 青山謙二郎 サッカリン摂取によりラットの体重と摂食行動は増加する 日本行動分析学会第36回年次大会 2018年

3. 青山謙二郎 人工甘味料摂取によりラットの体重は増加する: サッカリン摂取が体重及び砂糖ペレット 摂取行動に及ぼす影響 日本行動分析学会第34回年次大会 2016年

4. Aoyama, K. Craving for artificial sweetener: Incubation of saccharin craving and involvement of dopamine (DA) D1 receptor. The 31st International Congress of Psychology 2016年

5. Aoyama, K. Effect of saccharin consumption on body weight and operant-responding reinforced by sucrose in rats. Society for the Quantitative Analyses of Behavior 2016年

[図書] (計1件)

1. 青山謙二郎・武藤崇(編著) 北大路書房 心理学からみた食べる行動-基礎から臨床までを科学する- 2017年 290ページ

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

国際研究集会

Doshisha Symposium on Learning and Motivation. 2016 同志社大学

ホームページ

人工甘味料のワナ <https://psych.doshisha.ac.jp/staff/aoyama/studyc.html>

#### 6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者

ローマ字氏名: Jeffrey W. Grimm

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に

については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。