

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月17日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13931

研究課題名(和文)新しいfMRI課題を用いた思春期の児童における非生理的摂食の神経・心理学的研究

研究課題名(英文)The neural substrate of non-homeostatic eating in adolescents

研究代表者

中村 優子(Nakamura, Yuko)

東京大学・大学院総合文化研究科・特任助教

研究者番号：00610023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：生理的な必要がないにもかかわらず、外的刺激によって誘発される摂食を非生理的摂食といい、肥満の大きな原因である。非生理的摂食は、高い食物刺激応答と低い抑制制御機能によっておこる。しかし、これらどちらも大きく改変される思春期において、非生理的摂食と報酬系・抑制系発達との因果関係については分かっていない。本研究では、思春期コホートデータと機能的MRI (fMRI) 実験により、思春期における非生理的摂食を神経科学・心理学的に解明することをこころみた。本研究の結果から、摂食制御に関わる脳活動領域 (caudate) は食物刺激によって惹起される摂食欲求を制御することに関わっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の思春期コホートデータから、思春期において、痩せ願望が高いほどBMIの値が低いことがわかり、さらに、fMRI実験の結果から、思春期において、視覚刺激に対する欲求が高いほど、摂食制御に関わる脳活動領域 (caudate) の活動が高く、摂食抑制に関する質問紙の指標が高いことがわかった。これらの結果から、思春期では視覚的食物刺激により摂食欲求が惹起されやすく、この摂食欲求を抑制するための抑制機能が発達していないほど、体重の増加につながる可能性が示唆された。思春期における非生理的摂食の制御には視覚的食物刺激提示の機会を制御することが重要である可能性があるといえる。

研究成果の概要(英文)：Non-homeostatic eating, which is eating for pleasure without physiological need, is caused by external food stimuli. Non-homeostatic eating is one of the most significant cause of obesity. Non-homeostatic eating has been thought to be caused by high reward sensitivity and low inhibitory control function. However, the effect of these factors on non-homeostatic eating are still to be examined in adolescents, who show significant change in reward sensitivity and inhibitory control function. We thus set out cohort and food cues functional MRI (fMRI) studies in adolescents to figure out the effect of reward sensitivity and inhibitory control function on eating behavior. All participants for fMRI experiments performed food image and taste stimuli fMRI sessions. Results of cohort study about food restriction ability and body mass index (BMI) and fMRI experiments showed that brain region of ingestive behavior (caudate) would control an urge to eat, which was induced by food images.

研究分野：認知脳機能学

キーワード：摂食制御 生理学 心理学 認知心理学

1. 研究開始当初の背景

肥満は生活習慣病や認知症、一部の癌などの原因であり [Uzunlulu et al. 2016]、肥満による経済的損失(医療及び生産性損失)は、世界で年間2兆ドルにも達することから、世界的な肥満率の増加は、公衆衛生や経済に関わる大きな問題である。特に、近年では思春期の肥満が急増している。思春期の肥満は、成長・発達を障害し、成人期以降の様々な身体・精神疾患の原因となる。さらに、思春期の肥満の大部分は成人期以降にも引き継がれ、より重症化する [CDC 2016]。このことから、思春期の肥満のメカニズムを解明することが、今後の肥満治療の発展において重要である

非生理的摂食とは、エネルギーバランスが過多の状態(消費カロリー < 摂取カロリー)で、生理的な必要がないにも関わらず、外的刺激によって摂食することであり、肥満の大きな原因の一つである。現代におけるヒトは、非生理的摂食を起こしやすく、食物刺激に対する報酬感受性や衝動性が高く、抑制制御機能が低い。近年の脳機能画像研究でも、過体重・肥満のヒトは、食物刺激に対し、報酬や動機・注意に関わる脳領域の反応が大きく、抑制制御に関わる脳領域の反応が小さいことが明らかになった [Stice & Yokum 2016]。さらに、正常体重の児童においても、食物報酬に対する感受性や抑制制御機能の程度が、将来の体重増加を予測することがわかった [Stice et al. 2016]。つまり、高い報酬感受性と低い抑制制御という2つの心理的要因が、非生理的摂食の増加の原因といえる。一方で、動物実験では、高脂肪食を過剰に与えるなどして、非生理的摂食を引き起こすと、食物報酬に対する感受性が高まったり、抑制制御機能が低下することが分かっている [Reyes 2012; Sandoval - Salazar et al. 2016]。このことから、外的要因による非生理的摂食の機会の増加が、報酬系や抑制系の改変を起こし、さらに非生理的摂食・肥満を誘発している可能性もある (図1)。

思春期は、第二次性徴の発来に引き続き、一過性に脳辺縁系の活動亢進が起こり、報酬系の改変と衝動性の亢進につながる [Casey et al. 2011]。一連の過程で、異性や友人など、他者からの評価を極端に気にしはじめ、特に女性でやせ願望が出現する。思春期における非生理的摂食と報酬系・抑制系との因果関係を検討し、その脳基盤を明らかにすることは、思春期の肥満を理解するだけでなく、思春期特有の報酬系・抑制系発達の意義を理解することにもつながる。しかし、食物刺激に対する報酬・抑制系が、思春期にどのように発達・影響し合いながら、非生理的摂食を制御しているのかはほとんど分かっていない。

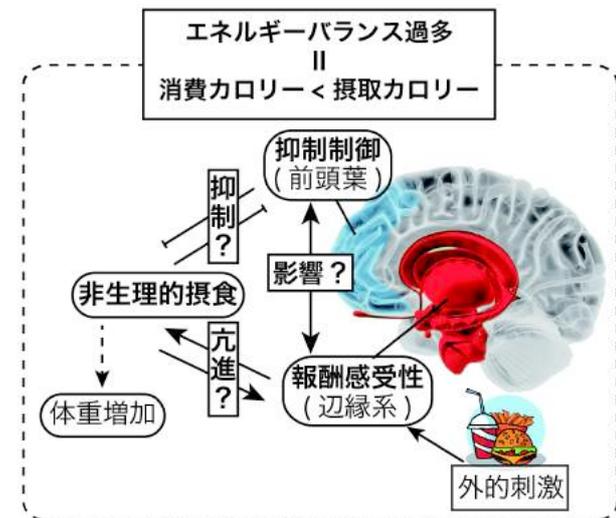


図1 非生理的摂食の神経心理学的メカニズムモデル

2. 研究の目的

本研究では、①TTC参加者3,300名の10歳、12歳時点での報酬・抑制機能と環境要因の網羅的な縦断データと、②13-19歳時点40名の非生理的摂食に関する体系的なfMRI実験を組み合わせ、思春期の肥満メカニズムを多面的に理解することを目的とする。

3. 研究の方法

①TTC参加者3,300名の10歳、12歳時点での報酬・抑制機能と環境要因の網羅的な縦断データ解析

東京ティーンコホート (TTC) は、新学術領域「自己制御精神」で立ち上げた思春期発達に着目したコホート研究である(図2)。計画当初から生物学的・心理社会的要因を念頭においてデータが取得され、世界的にも注目されつつある研究デザインである。対象者は世田谷区・三鷹市・調布市の3自治体の住民基本台帳より抽出された4,478人の10歳児およびその保護者(主に母親)である。現在12歳調査を、社会経済指標等を日本の一般人口に合うよう調整した3,300組に対して行っている。12歳調査は、計画段階から自治体との強固な連携と、世界各国から得たコホート研究のノウハウを凝縮して実施し、90%超の追跡率を保っている。また、だ液DNA・性ホルモン・尿サンプルなど、バイオマーカー取得も順調に推移している。並行して、3T-MRI脳構造・機能画像を200組に対して取得し、現在、2回目計測を実施中である。平成28年度より、新学術領域「思春期主体価値」の採択が決まり、5年間のコホート継続が決定した。

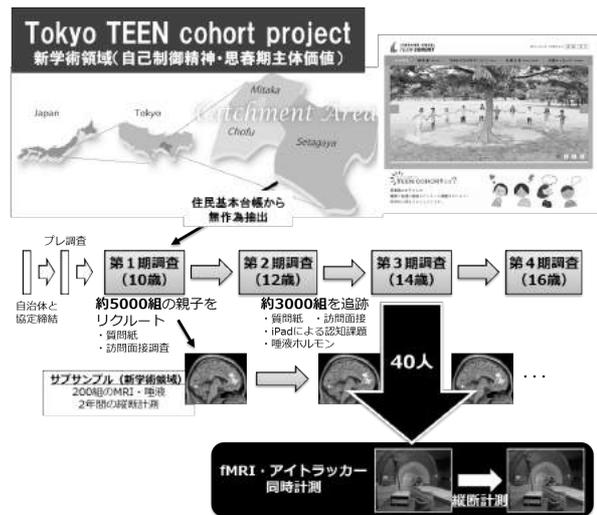


図2. 東京ティーンコホート (TTC) プロジェクト

TTCの本研究に関連するデータとして、10, 12歳時点の身長・体重計測、WISC-III短縮版による認知機能評価、やせ願望、世帯収入を用いた。以上のようなデータの利用を申請して、BMI、思春期の報酬系・抑制系発達、環境要因の関連を検討した。

②13-19歳時点40名の非生理的摂食に関する体系的なfMRI実験

本実験には、13-19歳の思春期の児童42名が参加した。本研究は東京大学大学院総合文化研究科倫理委員会により承認されており、すべての参加者は、本倫理委員会が承認した同意書に署名した。実験に参加したが、課題が遂行できない被験者、精神疾患の既往がある被験者をのぞき、35名(14-15歳、17.2±1.9歳、男:女 = 16:19、体格指数(BMI) = 16.9 - 25.7, 20.8±2.1)のfMRIデータを解析に用いた。

fMRI実験には、視覚刺激食物課題と味覚刺激課題の2つの課題を用いた(図3)。視覚刺激には食べ物の写真をもちい、味覚刺激にはジュースをもちいた。1日に1課題を行い、計2日間、fMRI実験をおこなった。課題を行う順番は、ランダム化した。

はじめに、被験者は3時間以上空腹の状態ですべての実験に参加した。次いで、課題の練習をしたのち、fMRI実験30分前に、決められた間食(280kcal)を摂取して貰い、fMRI実験を行った。

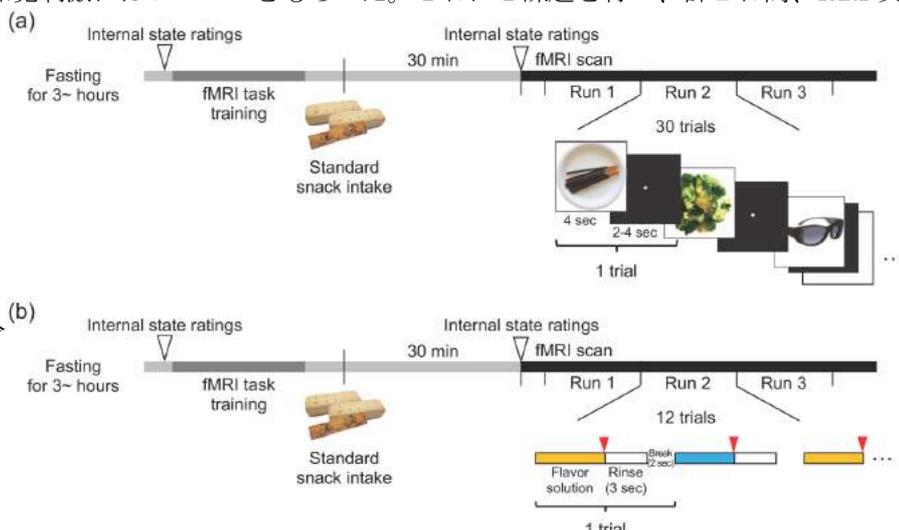


図3. 実験課題 (a) 視覚刺激課題、(b) 味覚刺激課題

fMRI実験にくわえ、全ての被験者は身体測定を行い、さらに食生活に関する質問紙に回答した。

4. 研究成果

①TTC参加者 3,300名の10歳、12歳時点での報酬・抑制機能と環境要因の網羅的な縦断データ解析

摂食障害の評価指標である Eating Disorder Inventory2 (EDI2) を用い、下位尺度である「痩せ願望」と「過食」の指標と体格指数 (Body mass index, BMI) との関連を、多変量重回帰分析によって解析した。この結果から、痩せ願望が強いほど、BMI が小さいことが分かった ($p < 0.001$, $F(5, 3165) = 106.1$, 図4)。一方で、過食の指標と BMI には有意な関連はみられなかった。

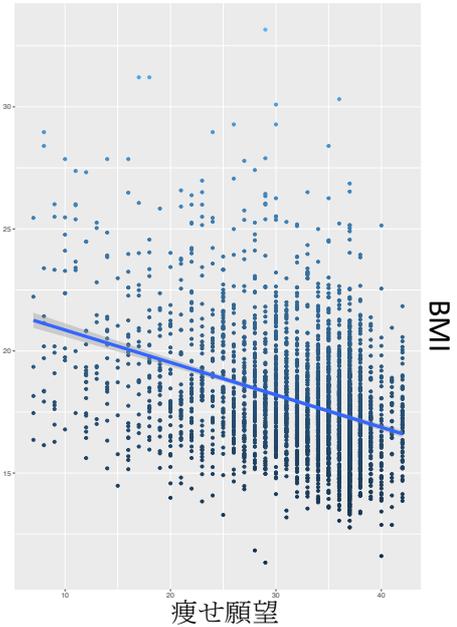


図4. 痩せ願望と BMI の関連

②13-19歳時点40名の非生理的摂食に関する体系的なfMRI実験

はじめに、空腹ではないときに、食物の視覚刺激に対する脳活動と視覚刺激に対する脳活動の比較をおこなった。この結果から、思春期の児童において、食物の視覚刺激は報酬系の活動を亢進させ、摂食を促し (図5)、味覚刺激は体内のエネルギーバランスを評価し、その評価結果にあわせて摂食を調節している (図6) 可能性が示唆された。

つづいて、摂食制御にかかわる脳機能領域 (caudate) において、摂食抑制に対する指標 (the three-factor eating questionnaire, cognitive restriction) と高カロリー食品に対する欲求を反映する脳活動に正の相関をみとめた。

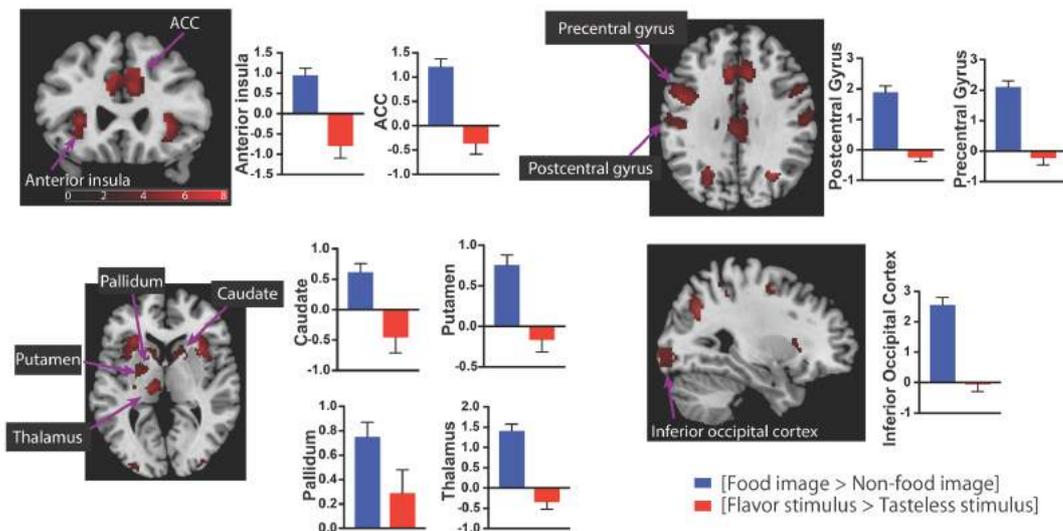


図5. 視覚刺激に対する脳活動 > 味覚刺激に対する脳活動

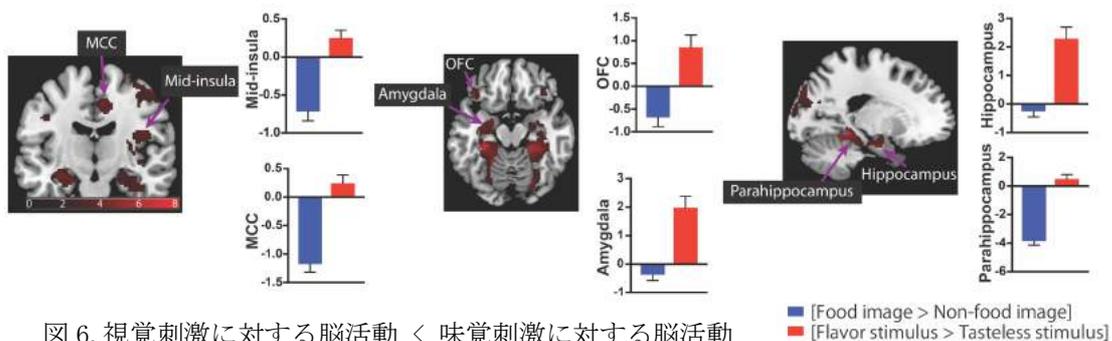


図6. 視覚刺激に対する脳活動 < 味覚刺激に対する脳活動

本研究結果から、思春期の児童において、視覚的食物刺激は非生理的摂食を促し、摂食制御に関わる caudate は、視覚的食物刺激によって惹起された非生理的摂食を抑制する機能を担っている可能性が示唆された。このことから、抑制機能が発達していない思春期の児童に対し、非生理的摂食を誘発する高カロリー食品（ケーキやチョコレート菓子など）の視覚的刺激は、非生理的摂食を過度に引き起こし、将来の肥満につながる事が予想できるといえる。

<引用文献>

- Casey, B., Jones, R. M., & Somerville, L. H. (2011). Braking and Accelerating of the Adolescent Brain. *Journal of research on adolescence: the official journal of the Society for Research on Adolescence*, 21(1), 21-33. doi:10.1111/j.1532-7795.2010.00712.x
- Childhood Obesity Causes & Consequences | Overweight & Obesity | CDC. (n.d.). <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/causes.html>.
- Reyes, T. M. (2012). High-fat diet alters the dopamine and opioid systems: effects across development. *International Journal of Obesity Supplements*, 2(Suppl 2), S25-28. doi:10.1038/ijosup.2012.18
- Sandoval-Salazar, C., Ramírez-Emiliano, J., Trejo-Bahena, A., Oviedo-Solís, C. I., & Solís-Ortiz, M. S. (2016). A high-fat diet decreases GABA concentration in the frontal cortex and hippocampus of rats. *Biological Research*, 49, 15. doi:10.1186/s40659-016-0075-6
- Stice, E., Lawrence, N. S., Kemps, E., & Veling, H. (2016). Training motor responses to food: A novel treatment for obesity targeting implicit processes. *Clinical Psychology Review*, 49, 16-27. doi:10.1016/j.cpr.2016.06.005
- Stice, E., & Yokum, S. (2016). Neural vulnerability factors that increase risk for future weight gain. *Psychological Bulletin*, 142(5), 447-471. doi:10.1037/bul0000044
- Uzunlulu, M., Telci Caklili, O., & Oguz, A. (2016). Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 68(3), 173-179. doi:10.1159/000443743

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計1件)

Nakamura, Y., Imafuku, M., Nakatani, H., Nishida, A., & Koike, S. (2019). Difference in neural reactivity to taste stimuli and visual food stimuli in neural circuits of ingestive behavior. *Brain Imaging and Behavior*. doi:10.1007/s11682-019-00048-0

〔学会発表〕 (計1件)

Distinct brain responses to different food cues in adolescents. Nakamura Y, Koike S. The 96th General Session of the International Association for Dental Research. 25th July 2018.

〔図書〕 なし

〔産業財産権〕 なし

〔その他〕 なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者 なし

※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。