

令和 3 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03177

研究課題名(和文) 過食・拒食に伴う味覚嗜好性の変容を媒介する神経機構の解明：腸管ホルモン機能の解析

研究課題名(英文) Neural and behavioral mechanisms of sugar binge-like overconsumption in mice

研究代表者

八十島 安伸 (Yasoshima, Yasunobu)

大阪大学・人間科学研究科・教授

研究者番号：00273566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトや動物の摂食にはさまざまな生理的制御があり、摂食量は適切に制御される。しかしながら、多くの現代人では過剰摂取とそれに起因する肥満が蔓延している。過剰摂取には心理社会的要因があると示唆されているが、生物学的・神経科学的な要因についてはまだ不明な点が多い。そこで、摂食パターンの操作によってショ糖の過剰摂取を行うように訓練されたマウスにおいて、摂食抑制作用を有する消化管ホルモンの分泌動態を計測し、また、消化管刺激や消化管ホルモンへの脳反応を免疫組織化学的手法で分析した。その結果、ショ糖過剰摂取の状態では、消化管ホルモンの分泌や消化管からのシグナルへの脳応答が変容するという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

本研究での成果から、高ショ糖含有の食物のように高嗜好性の飲食物を過剰摂取してしまうこと背景には、従来からの心理社会的な要因に加えて、不適切な食生活や食事パターンの反復に伴い、身体における摂食調節系の生物機能の変容、特に、摂食抑制系である消化管ホルモンを介した摂食抑制系の機能の変容があること明らかとした。さらに、まだ確定的ではないものの、過食においては摂食進行中に生じる消化管由来の満腹シグナル(within-meal gastrointestinal satiation signal)の作用低下によって、摂食抑制が不十分となり、結果として過食が生じるという可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：Feeding behavior is regulated through multiple physiological mechanisms. But, overconsumption and obesity is observed in many people. Overconsumption is induced by psychosocial factors; little is known how neurobiological factors is involved in overconsumption. In this study, we examined whether binge-like sugar overconsumption in mice was associated with alteration of secretion of a gut hormone and/or brain responsiveness to visceral signals (gut stimulation with nutrient and gut hormone administration). Our data suggest that gut hormone secretion and brain responses to visceral stimulation was altered in mice showing binge-like sugar overconsumption.

研究分野：行動神経科学

キーワード：過剰摂取 高嗜好性 マウスモデル 消化管ホルモン 脳幹反応 味覚感受性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「ヒトはなぜ食べ過ぎてしまうのか。」、「なぜ、生命の危機に瀕しても拒食患者は食べないのか。」摂食行動は、さまざまな生理機構によって多重に調節されており、それらの調節を担う機能系の一つが、腸管ホルモン(ペプチドYY (PYY)・コレシストキニン (CCK)・グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)など)などの消化管由来の摂食抑制系である。摂取された栄養素によって刺激された腸管上皮内分泌細胞から、それらの消化管ホルモン血中へと分泌され、迷走神経や脳の視床下部に作用することで満腹感や摂食停止が生じる。このような内臓由来の摂食抑制系は、空腹や代謝的欲求などが誘発する「恒常性維持のための摂食」(Saper, Chou & Elmquist, *Neuron* 2002)を抑制する(Murphy & Bloom, *Nature* 2006)。ところで、神経性大食症(過食)患者では摂食後のPYY分泌がほとんどないと示唆されている(Monteleone et al., *Biol Psychiatry* 2005)。つまり、PYYの増減は、過食という食行動異常にも関わると考えられる。しかしながら、PYYが食行動異常を招くメカニズムには不明な点が多い。我々の先行研究では、マウス過剰摂取モデルにおいて甘味刺激(ショ糖)由来の快を求める摂取(味覚嗜好性に基づく摂食; Saper et al., *Neuron* 2002)が亢進すること(Yasoshima & Shimura, *Physiol Behav* 2015)、さらには、そのマウスのショ糖過剰摂取モデル系での「味覚嗜好性に基づく摂食」は、PYY・CCK・GLP-1の腹腔内投与によって抑制されること(Yamaguchi, Yasoshima & Shimura, *Physiol Behav*, 2017)を示した。すなわち、PYYなどの腸管ホルモンは味覚嗜好性や食からの「快」を増減させることで、摂食動機づけを増減させ、結果として摂取量調節に介入すると仮定できる。そして、腸管ホルモン由来の味覚嗜好性調節が異常であると食行動異常となる可能性がある。しかしながら、腸管ホルモンによる制御がどのように変化することで、過食が生じるのかは不明な点が多い。また、腸管にはエンドカンナビノイド系のシグナルが多腸管にはエンドカンナビノイド系のシグナルが多く、エンドカンナビノイド系は腸管ホルモンの分泌制御に関与すると示唆されている(Argueta, Perez, Makriyannis and DiPatrizio, 2019)。そのため、腸管などからのエンドカンナビノイド系の作用が我々のマウス過剰摂取モデルにおけるショ糖過剰摂取にも寄与している可能性がある。

2. 研究の目的

マウス過剰摂取モデルを用いて、1)消化管ホルモンの分泌に変化があるのかどうか、2)消化管刺激、または消化管ホルモンへの脳応答について通常のマウスと過剰摂取マウスでは相違があるのかどうか、3)血糖上昇という摂食抑制性の内受容刺激への脳反応について通常のマウスと過剰摂取マウスでは相違があるのかどうか、4)過剰摂取群マウスにおいて、エンドカンナビノイド系の働きが関与するのかどうかについて、行動神経科学的手法や組織化学的手法などを用いて検討した。

3. 研究の方法

マウス過剰摂取モデル(Yasoshima & Shimura, *Physiol Behav* 2015)の行動訓練パラダイムを雄マウスに適用し、短時間で大量のショ糖を過剰摂取するbinge様行動を誘発させた。

1) 消化管ホルモンの分泌動態

過剰摂取群と健常摂食群のそれぞれのマウスにおいて、胃内に直接ショ糖を投与し、60分後に採血を行った。血液中のペプチドYY (PYY)について、ELISA法を用いて定量した。

2) 消化管刺激の脳反応

過剰摂取群と健常摂食群のそれぞれのマウスにおいて、胃内に直接ショ糖を投与し、60分後にマウスを灌流固定し、脳を採材した。脳切片作製後、*c-fos*免疫組織化学的手法を利用して、脳幹の結合腕傍核と孤束核における神経活動を可視化し、その程度を群間比較した。

3) 血糖上昇への脳反応

過剰摂取群と健常摂食群のそれぞれのマウスにおいて、グルコース末梢投与への脳幹部や視床下部の脳領域での応答について、2)と同様に*c-fos*免疫染色法を用いて群間比較を行った。

4) エンドカンナビノイド系の関与

過剰摂取群マウスが示すショ糖の過剰摂取にエンドカンナビノイド系が関与するかどうかを確かめるために、エンドカンナビノイド系の受容体の一種であるCB1受容体を阻害するリモナパンを腹腔内投与し、過剰摂取群マウスが示すショ糖の過剰摂取が抑制されるのかどうかを行動科学的に調べた。さらに、リモナパンによって味覚反応性が変化するのかどうかを確かめるために、口腔内に注入されたショ糖溶液への口腔顔面味覚反応をビデオ解析によって分析した。

4. 研究成果

1) 消化管ホルモンの分泌動態

血中の PYY 濃度は、ショ糖による消化管刺激語に健常マウスと過剰摂取群においては増加したが、過剰摂取群での増加は健常群に比べて有意に少なかった。

2) 消化管刺激への脳反応

胃内に直接注入されたショ糖によって健常群の脳幹に存在する孤束核や結合腕傍核では有意な *c-fos* 発現を認めた。一方、過剰摂取群でのそれらの脳応答は、健常群に比べて有意に少なかった。さらに、ショ糖過剰摂取スケジュールにおいて、4 時間のショ糖呈示において継続的にショ糖を摂取し続けるという行動と、脳幹での *c-fos* 発現との間には相関性があつた。

3) 血糖上昇への脳反応

過剰摂取群と健常摂食群のそれぞれのマウスにおいて、グルコース腹腔内投与後では、弓状核において、絶食なしの健常摂食群とショ糖過剰摂取群では有意な差が認められた。孤束核尾側部では、過剰摂取群での脳反応は低い傾向を示した。さらに、結合腕傍核最外側亜核でも過剰摂取群の応答は傾向を示した。

4) エンドカンナビノイド系の関与

過剰摂取群マウスにおけるショ糖過剰摂取が安定した後、リモナバンを腹腔内投与したところ、ショ糖摂取量は有意に減少した。この CB1 受容体の薬理的抑制による効果は、翌日でのショ糖過剰摂取には影響を及ぼさなかつた。また、ビデオ解析による味覚反応テストでは、リモナバンを投与しても摂取性の味覚反応には大きな影響はなかつた。ただし、一部の味覚反応性行動には作用がみられたので、リモナバンの用量依存性に摂取性行動への効果がある可能性もありえるので、今後も継続して研究する必要があることが示唆された。

<引用文献>

- Donovan A Argueta, Pedro A Perez, Alexandros Makriyannis, Nicholas V DiPatrizio (2019) Cannabinoid CB 1 Receptors Inhibit Gut-Brain Satiating Signaling in Diet-Induced Obesity, *Front Physiol.*;10:704. doi: 10.3389/fphys.2019.00704.
- Palmiero Monteleone, Vassilis Martiadis, Antonello E Rigamonti, Michele Fabrazzo, Claudio Giordani, Eugenio E Muller, Mario Maj. (2005) Investigation of peptide YY and ghrelin responses to a test meal in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry.* 57(8):926-931. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.004.
- Kevin G Murphy, Stephen R Bloom (2006) Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 444(7121): 854-859. doi: 10.1038/nature05484.
- Clifford B Saper, Thomas C Chou, Joel K Elmquist (2002) The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 36(2): 199-211. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00969-8.
- Yasunobu Yasoshima, Tsuyoshi Shimura (2015) A mouse model for binge-like sucrose overconsumption: Contribution of enhanced motivation for sweetener consumption. *Physiol Behav* 138: 154-164. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.035. Epub 2014 Nov 6.
- Erina Yamaguchi, Yasunobu Yasoshima, Tsuyoshi Shimura (2017) Systemic administration of anorexic gut peptide hormones impairs hedonic-driven sucrose consumption in mice. *Physiol Behav* 171: 158-164. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.12.034.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 八十島安伸	4. 巻 29
2. 論文標題 食べ過ぎの心理と脳のメカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本咀嚼学会雑誌	6. 最初と最後の頁 52-57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 八十島安伸	4. 巻 43
2. 論文標題 過剰摂取のメカニズム ストレスを食にぶつけると癖になる	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 歯科衛生士	6. 最初と最後の頁 74-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 4件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yasunobu Yasoshima,
2. 発表標題 Blunting of post-oral satiety-related function in mice showing binge-like sugar overconsumption
3. 学会等名 The 48th Naito Conference: Integrated Sensory Sciences Pain, Itch, Smell and Taste (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八十島安伸
2. 発表標題 行動神経科学から探る糖質の過剰摂取のメカニズム
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠原恵介, 泉屋佳奈, 八十島安伸
2. 発表標題 CCK-mediated signals partially modulate the expression of rats' conditioned preference for the flavor consumed towards the end of a glucose-containing meal
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八十島 安伸
2. 発表標題 甘味溶液の過剰摂取行動に関わる脳腸相関の機能変化
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八十島 安伸
2. 発表標題 味覚嗜好性制御とショ糖過剰摂取への消化管ホルモンの作用
3. 学会等名 第36回内分泌代謝学サマーセミナー(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八十島 安伸
2. 発表標題 食べ過ぎと身体・脳・心の対話の不調
3. 学会等名 日本咀嚼学会第29回学術大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasoshima, Y., Yamaguchi, E.
2. 発表標題 Gut hormone signal alters lick microstructure and taste reactivity to sweet stimulation in mice
3. 学会等名 the 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019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