

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：43405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25350832

研究課題名(和文) 摂食量の調節と自発運動の相互作用

研究課題名(英文) The interaction between voluntary movement and food intake

研究代表者

樋口 隆 (Higuchi, Takashi)

福井医療短期大学・医歯学系・教授

研究者番号：70106326

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)：一定の時間内にだけ摂食可能なラットは、その給餌時間の前に回転カゴの回転数が増える。しかし我々は餌を高脂肪食に変更すると、この自発運動の増加が消える事を発見した。制限時間内の摂取カロリー量は、高脂肪食の方が大きいから、この自発運動は餌を求める行動であるとする従来の考えと矛盾する。この現象を手がかりに、ラットの自発行動と摂食量の関係を解明する予定であったが、現大学へ移動後この現象が再現できず、本格的な実験に入れなかった。しかし回転カゴと摂食量自動測定装置を両方備えたケージを用いた結果、この自発運動量の増加に、人が摂食量を測定する事に関連した条件反射の成分が大きい事がわかった。

研究成果の概要(英文)：Rats show increased voluntary movement just before the fixed restricted period when they are allowed to eat food. This phenomenon is interpreted as a behavior for expecting food intake. However we discovered that this increased movement was abolished if the food was changed from ordinary diet to high fat diet (HFD), despite the caloric intake with HFD was greater than with ordinary chaw. I tried to elucidate the interrelationship between food intake and voluntary movement by analyzing this phenomenon. However, after moving to this university I could not reproduce this phenomenon thus I was not able to proceed to the experiment. Using new cage with both running wheel and automatic food intake detector, I found that the increased running wheel movement before the restricted feeding period contained conditioned behavior related to the taking care by human when measuring food intake.

研究分野：生理学

キーワード：自発運動 摂食量 制限給餌

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病を予防するために、肥満を防ぐ事が重要である。摂取カロリーを減らすか、消費カロリーを増やせば防げるはずであるが、実際には世界中で肥満症が増加している。1997年に食欲を抑制するホルモンのレプチンが発見されて、これで肥満症の問題は解決されると期待された。しかし肥満が進むとレプチンの摂食抑制作用が表れなくなる(レプチン抵抗性)ためである。

我々は高脂肪食をラットに与えて、レプチン抵抗性の状態で実際に摂食量が増加するかを調べた。その結果、普通食から高脂肪食に替えると一時的に過食になるが、徐々に摂食量を減らして、普通食を食べているラット(対照群)と同じ摂取カロリーになるまで摂食量を減らす。その後は対照群と同じカロリーを食べ続けているにも関わらず(摂取カロリーは同じで摂取重量は少ない)、体重は増加して、レプチン抵抗性になることを報告した(Higuchi等 J.Physiol.Sci.62:45-51, 2012)。この結果から、ラットには摂取カロリーを一定にする調節は存在するが、体重を一定にする調節は存在しないという結論に至った。今後の研究では、摂取カロリーだけでなく消費カロリーの調節も視野に入れて、両者の相互作用を明らかにしたいと考えた。

エネルギー代謝の調節に関しては、エネルギー摂取が消費を上回れば肥満になり、消費が摂取を上回れば痩せる、という大原則がある。エネルギー代謝を一定にするということは、エネルギー摂取が減少すれば、エネルギー消費を抑制し、エネルギー消費が増えれば、エネルギー摂取を増やすはずである。しかしこの原則に従わない例が見つかっていて、エネルギー代謝が一定になる仕組みは不明である。本研究では以下の2つのモデルで、どのような仕組みが働いているのかを明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

昔から知られている、上記のエネルギー代謝を一定にする原則に従わない例として、ラットに昼の一定期間(2時間程度)だけ摂食を許すと(制限給餌)、エネルギーバランスは負であるにもかかわらず、給餌時間の前3-4時間に自発運動量が増加することが挙げられる。この場合は食物を期待し求める運動であるから、そのためにエネルギー消費が増加するのは必然的であるとされてきた。しかし、制限給餌の間に与える餌を普通の餌から高脂肪食に替えると、摂取カロリー量は増加するにもかかわらず、給餌時間の前の自発運動量の増加は、完全に抑制されてしまう(Higuchi J.Physiol.Sci.63:S168, 2013)。

この結果は制限給餌の前に表れる自発運動量の増加は、食物を求める運動ではない可能性を示唆している。ではなぜエネルギー代謝が負である制限給餌の時に、エネルギー消費を増やすのか？

この現象が生じる仕組みを明らかにするのが、本研究の目的である。より具体的には、1)脂質代謝の変化が原因であるのかを検討することから始める。2)そうであったら、脂質代謝の中でどの物質が原因であるかを同定したい。3)そうでない場合には、次に検討するのはこの原因がエネルギー代謝の問題なのかという点である。4)2)と3)の検討で、原因物質がある程度推定されたら、その物質が摂食量と自発運動の相互作用に、どのように関与しているのか、脳内の作用部位を明らかにしたい。

3. 研究の方法

制限給餌で給餌時間の前に増加する回転カゴ運動が、餌を普通食から高脂肪食に替えると抑制される原因は、脂質代謝の変化であるかを検討するために、血中遊離脂肪酸の濃度を測定する。制限給餌で給餌時間前に回転カゴ運動が増加した状態と、餌を普通食から高脂肪食に替えて、回転カゴ運動が抑制された状態で、あらかじめ心房内に留置したカニューレから無拘束下で採血して、血中遊離脂肪酸濃度を分光光度計で測定する。この結果から現象に脂質代謝の変化が関与しているか、が推定できるはずである。

さらに原因が脂質代謝なのか、或いはエネルギー代謝の問題なのかを推定するために、制限給餌前に回転カゴ運動が亢進する状態になったラットの餌を、高脂肪食に替えるのではなく、普通食に加えてブドウ糖液も飲めるようにして、高脂肪食を与えたときと同じ程度に摂取カロリー量を増加させて、高脂肪食に替えたときと同じように、回転カゴ運動が抑制されるかを検討する。

原因となる因子が脂質代謝の変化、エネルギー代謝の変化、或いはそれ以外であったとしても、どうしても検討しておかなければならないのが、制限給餌の前にみられる回転カゴ運動の亢進に対する作用が、サーカディアンリズム機構に対するものであるか、の検討である。その理由はこの制限給餌の前に増加する自発運動量は、サーカディアンリズム機構の時計がある視床下部の視交叉上核以外の時計機構によって駆動されるとされているからである(Solt et al.Nature 485:62-68, 2012) そのために制限給餌によって、給餌時間前に活動が亢進する現象以外の指標が、回転カゴ

運動と同じ様に変化するか、について検討する。自発運動量以外に、制限給餌前に亢進する指標として、体温と血中コルチコステロン濃度が知られている。体温は小型の温度データロガーをラットの腹腔内へ埋め込んで、無拘束で長時間記録する。また右心房内に留置したカニューレから無拘束状態で採血した血液中のコルチコステロン濃度をELIASキットを用いて測定する。体温と血中コルチコステロン濃度の変動が回転カゴ運動と同じように変動した場合には、原因となる因子はサーカディアンリズム機構に影響している可能性が高い。異なる場合には、サーカディアンリズム機構以外の作用を考える必要がある。

もし脂質代謝の変化あるいはエネルギー代謝の変化が、サーカディアンリズム機構に影響することが示唆された場合には、関与が想定される脳部位として、破壊によって制限給餌の前に増加する自発運動量が生じなくなることが知られている、視床下部腹内側核 (Kreiger DT et al, Science 197:398,1977) あるいは背内側核 (Gooley JJ et al, Nat Neurosci 9:398,2006) が考えられる。

サーカディアンリズム機構に作用する事が示唆されなかった場合には、今までの数多くの研究から摂食量の調節に関与するとされてきた、視床下部弓状核、室傍核、背内側核、腹内側核、延髄の孤束核などが、検討すべき重要な候補部位である。中でも腹内側核は、これを破壊すると自発運動量が減少し、制限給餌の前の自発運動量の増加がみられない (King BM, Physiol Behav 87:221,2006)。また腹内側核を刺激すると自発運動量が増加する (Narita K, Brain Res 603:243,1993) ので、この原因因子が直接腹内側核に影響して、あるいは他の脳の部位 (例えば弓状核) を介して、摂食と自発運動の相互作用に関与するのか、は是非とも検討してみたい。

4. 研究成果

平成 24 年に福井医療短期大学に移動して、新たに動物実験室を作って、本研究を開始した。ところが昼の 11 時-13 時の制限給餌にしたラットの餌を高脂肪に変えても、給餌時間前の自発運動 (回転カゴ運動) が抑制されなかった。そこで福井大学時代と福井医療短期大学での実験方法の違いを一つ一つ検討する作業に入った。

回転カゴ付きのケージは、福井大学で使っていた型のものは販売していなかったため、新旧のケージの違いを少なくするように、ケージを改良した。飼育室の温度を変更した。用いたラットの系統はともに Wistar であったが、Wistar には亜種があるので、同じ業者のラットを使うようにした。高脂肪食は同じ生産者のものであったが、通常の餌のメーカ

ーが違っていたので、同じ生産者のものに変更した。

しかしながら、以上のような試行でも、本研究で明らかにしようとした現象が再現できなかった。そこで制限給餌前の自発運動量の増加が、餌を普通食から高脂肪食に変更すると消えてしまう現象が、なぜ再現されないのかを検討するのを諦めて、将来の課題とすることにした。

去年からは、科研費で購入した回転カゴと自動摂食量測定装置の両方を備えたケージを使って、自発運動量と摂食のパターンを検討することにした。その結果、制限給餌時間前の自発運動量の増加には、人が摂食量を測定することと関連した条件反射に伴う成分が多く含まれている事が判明した。今後はこのケージで、摂食量、運動量が変化する種々の条件下で、摂食と運動のパターンの関係を解析したいと考えている。

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 件)

〔学会発表〕(計 2件)

樋口 隆 (2013). 摂食調節に関する定説の再検討. *日本生理学雑誌* **75**, 88-89.

Higuchi, T. (2013). Feeding inhibits voluntary exercise in the rat. *The Journal of Physiological Sciences* **63**, S163.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

樋口 隆 (HIGUCHI, Takashi)
福井医療短期大学・リハビリテーション学
科・教授
研究者番号：
70106326

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()