高嗜好性味溶液の過剰摂取―脳と消化管ホルモンの相互作用

山口　恵里菜

1. 序論

食物の摂取はヒトを含む動物の生存に不可欠であり、それゆえに通常摂食行動は適切に生起し、かつ、停止するように制御されている。しかしながら、このような摂食行動の制御に異常が生じると、「食べ過ぎ」やその結果である肥満などの問題が生じる。このような行動の異常が起こるメカニズムを明らかにすることは、翻って適切に行動が制御されるメカニズムの理解にもつながると考えられる。

食物の過剰摂取が起こる原因には、空腹感や食物のおいしさによって摂食への動機づけが過剰亢進されている場合と、必要量以上の摂取を抑えるための摂食抑制メカニズムの作動不良が生じている場合の二つが考えられる。本研究では、過剰摂取の原因として摂食抑制の作動不良の生理メカニズムについて検討した。

通常、脳が末梢器官からの内臓感覚情報を伝えるシグナルを受容し、十分に応答すれば摂食抑制メカニズムが作動し、摂食が停止する。一方で、内臓感覚情報に対する脳の応答が不十分であれば摂食抑制メカニズムが十分に作動しなくなり、摂食が停止しにくくなるだろう。その結果として過剰摂取が起こると考えられる。そこで、本研究では嗜好性の高いショ糖溶液と通常飼料の双方の間歇呈示を繰り返し経験することで、ショ糖溶液の摂取が過剰になっていく動物モデルを用いて、内臓感覚情報への中枢レベルでの反応の変化を調べるために実験 1 を、内臓感覚情報を生み出す末梢レベルでのメカニズムにおける変化を調べるために実験 2、3 を行った。

本研究における一連の実験では、ショ糖溶液と通常飼料の双方の間歇呈示訓練によって、ショ糖溶液を過剰に摂取するようになった群（FD/Suc 群）、ショ糖溶液のみ間歇呈示され通常飼料は自由摂取させた群（NFD/Suc 群）、通常飼料のみを間歇呈示されショ糖溶液は呈示されなかった群（FD 群）、通常飼料を自由摂取させショ糖溶液は呈示されなかった群（NFD 群）の 4 群を設定し、実験ごとに必要な動物群を用いた。

2. 実験 1　過剰摂取と内臓感覚に対する脳幹神経核応答の関連

【目的】過剰摂取の背景として、消化管からの内臓感覚情報の入力を受ける脳幹神経核（孤束核と結合腕傍核）での食物摂取後の神経応答が変化しているかどうかを調べた。加えて、内臓感覚情報を媒介する摂食抑制作用のある消化管ホルモンの一つであるペプチド YY に着目し、ペプチド YY の末梢投与に対しての反応性が変化しているかどうかを調べた。

【方法】過剰摂取経験の有無によって活性化された神経細胞数が異なるかどうかを調べるために、FD/Suc 群、NFD/Suc 群、FD 群を用いて、ショ糖溶液を胃内へ直接注入し、活性化される脳幹部での神経細胞数をc-fos免疫組織化学的手法によって計測した。ペプチドYYの末梢投与によって活性化される脳幹での神経細胞の数を同様に群間で比較した。

【結果】ショ糖溶液の注入後に活性化された脳幹での神経細胞数は過剰摂取を行う FD/Suc 群では、NFD/Suc 群や FD 群と比較して有意に少なかった。ペプチド YY 投与後に活性化された細胞数は NFD/Suc 群と比較して FD/Suc 群および FD 群では有意に少なかった。

【考察】以上の結果から、ショ糖溶液の過剰摂取を行う動物ではショ糖溶液が消化管を化学的に刺激して生じさせる内臓感覚情報に対する脳幹神経核での反応性が低下しており、それには消化管ホルモンで

あるペプチド YY に対する反応性の低下が一部寄与している可能性が示された。

3. 実験 2 過剰摂取行動と血中ペプチド YY

【目的】実験 1 での内臓感覚情報への脳応答の低下は、末梢からの上行性シグナルが減少した結果である可能性がある。そこで、末梢からの内臓感覚を媒介する消化管からのペプチド YY の分泌量に着目した。食物摂取後のペプチド YY の分泌量が減少していれば、脳へと上行していく内臓感覚情報そのものが減少すると仮定した。そこで、血中ペプチド YY 量についてショ糖過剰摂取との関連を調べた。

【方法】FD/Suc 群、NFD/Suc 群、FD 群および NFD 群を用いて、それらの動物の胃内にショ糖溶液を注入し、60 分後に採血した。血中ペプチド YY 量は酵素免疫測定（ELISA）法を用いて計測した。

【結果・考察】ショ糖溶液を胃内注入した場合、血中ペプチド YY 濃度は FD 群、NFD 群と比較して FD/Suc 群で有意に低かった。FD/Suc 群においてショ糖溶液を過剰に摂取してしまうのは、ショ糖溶液の摂取後に血中に分泌されるペプチド YY の量が減少しており、その結果、内臓感覚情報の減少が生じてしまい、脳の応答が低下していると考えられる。

4. 実験 3 ショ糖溶液呈示前の血中ペプチド YY 濃度

【目的】ショ糖溶液を呈示されていても、夜間に通常飼料を自由摂取していた動物（NFD/Suc 群）ではショ糖溶液を過剰に摂取しなかった。そのため、夜間の摂食の有無によってショ糖溶液呈示直前の血中ペプチド YY 濃度に違いがあり、その違いがショ糖溶液の摂取量の差異を生じさせた可能性が考えられるので、この点を検討することを目的とした。

【方法】FD/Suc 群および NFD/Suc 群を用いた。訓練期間中と同様に FD/Suc 群には夜間絶食を、NFD/Suc 群には夜間に自由摂取をさせた。ショ糖溶液の呈示直前に採血し、実験 2 と同様にペプチド YY 濃度を測定した。

【結果・考察】血中ペプチド YY 濃度について群間に有意な差はみられなかった。以上の結果から、ショ糖溶液の摂取が過剰になるかならないかはショ糖溶液呈示直前の血中ペプチド YY 濃度とは独立したメカニズムによって決まると考えられる。

5. 総合論議

実験 1 からショ糖溶液の過剰摂取を行う動物では消化管からの内臓感覚情報の入力に対する脳幹神経核の神経応答が低下していること、実験 2 から同様の動物ではショ糖溶液の摂取後におけるペプチド YY の分泌量が減少していることが示された。これらの結果から、中枢での内臓感覚情報の受容・応答および末梢での内臓感覚情報シグナルの発生の両方が減少した結果、摂食抑制メカニズムを作動させるのには十分な内臓感覚が生じなくなっていると考えられる。そのため摂食抑制が起こりにくくなり過剰摂取が起こった可能性がある。これらの変化は絶食とショ糖摂取の両方を繰り返し経験することによって起こると考えられる。本研究においてみられた FD/Suc 群での中枢や末梢での変化が実際に摂食抑制メカニズムの作動不良を生じさせるかどうかについては今後の検討課題である。さらに、摂食の抑制を引き起こす 2 つの要因と考えられる満腹感（正の情動）や膨満感・食べ過ぎによる苦しさ（負の情動）に関係するようなより上位の脳部位での神経メカニズムがどのように変化しているかを調べる必要性がある。（行動生理学）