

油脂に対する執着のメカニズム

伏木 亨

京都大学農学研究科食品生物学専攻

Mechanisms on Addiction to Dietary Fat

Tohru Fushiki

Division of Food Science and Biotechnology

Graduate School of Agriculture, Kyoto University

Mice showed preference for all vesitable oils tested using the two-bottle choice test. Voluntary intake of corn oil in the light box showed place preference in contitional place preference test (CPP) in mice. Acquisition of the place preference by corn oil intake was blocked by i.p. injection of an opioid μ antagonist and δ antagonists and dopamin D1antagonists. These results suggested that stimulation of dietary oils have positive reinforcing effects and the stimulation of the dietary oils are at least partly mediated via opioidergic and dopaminergic systems.

緒言

純粋な油脂には味も匂いもないが、食品のおいしさに油脂が重要な要因であることは経験的に知られている。しかし、なぜ油脂が美味しいのかは完全には明らかではなく、テクスチャーなどの物理的刺激以外に口腔内で化学的に受容されるかどうかも議論があった。我々は、油脂の脂肪酸分子が舌の有郭乳頭を中心とする後部位で受容され、舌因神経を介して脳に信号が伝達されることを明らかにしてきた。本シンポジウムでは、脂肪の化学受容信号が脳に送られた後、どのように嗜好を強めるのかについて研究の状況を紹介したい。

1, 二瓶選択法による脂肪に対する嗜好性の評価

ddy系雄マウスをを1ケージ2-6匹で群居飼育し、定法にしたがって短時間二瓶選択を訓練し、5分以内に提示した試料を味わうような行動を学習したもののみを使用した。学習が成立した後、1%の油脂を0.3%キサントガムにけんだくした試料を10分間選択させたところ、コーン油、菜種油、サラダ油(菜種・大豆の混合油)などすべての食用油脂に対して、これを含む試料がコントロール(キサントガムのみ)に対し有意に多く摂取された¹⁾。油脂に対する嗜好性は長期間の実験期間中でも低下せず、むしろ、嗜好性が高まる傾向があった。

2, 条件付け位置嗜好性試験

開閉できるシャッターで仕切られた明暗2つの箱を連結し、その連結部分にマウスを入れ、シャッターを開き自由に20分間往来させたときの各箱における運動量と滞在時間を測定しベースラインとした。翌

日より、1日30分間、シャッターを閉じて片方の箱にマウスを入れ、コーン油など油脂を明箱に、水を暗箱で摂取させた。これを6日間繰り返すことによって、明暗の箱と試料との間の条件付けとした。条件付けが終了した翌日に、ベースラインの測定時と同様の方法で測定した結果をベースラインと比較した。実験に先立って、依存性のあることが明らかになっている薬物である diazepam(1mg/kg) の条件付け15分前腹腔内投与が強化効果をもたらすことを確認した。

100%コーン油による条件付けによって、コーン油を設置した明箱での滞在時間が有意に増加し、コーン油の強化効果が示唆された²⁾。この効果はコーン油摂取15分前に naloxone, 7-benzylidenenaltrexone, naltribenなどを腹腔内に投与することによって消失し、コーン油の口腔内刺激による強化効果(報酬効果)の少なくとも一部分にオピオイド μ 、 δ 受容体が関与することが示唆された³⁾。油脂の強化効果は、コーン油のみならず、実験に用いたすべての食用油脂やポテトチップスなどでも観察された。また、脂肪酸に対しても同等の強化効果が観察されたが、消化されにくい糖の脂肪酸エステルでは効果は有意ではなかった。短時間の条件付けのため、消化の影響は除去できると考えているが、なお消化管以降への影響に関して不明な点が多く検討中である。

一方、コーン油の自由摂取による強化効果は、ドパミンD1拮抗薬であるSCH23390の投与によって消失したが、D2拮抗薬であるsulpirideやL-741,626によっては影響を受けなかった^{1,4)}。ドパミンは、「おいしさ」の感覚の発現に続く「もっと食べたい」という欲求に関与することが示唆されているが、この実験から、油脂に対する執着にドパミンD1受容体の関与が示唆された。

これらのことは、摂取された脂肪はマウスにオピオイドやドパミン受容体の関与する報酬効果をもたらし、強い満足感と摂食意欲を発現する可能性を示唆している。

本研究は、学術振興会未来開拓研究推進事業の支援を受け、リサーチアソシエート今泉正洋博士、大学院生武田雅美氏、鈴木綾子氏の協力によって進められた。謝意を表す。

引用文献

1) M.Takeda, M.Imaizumi, T.Fushiki

Preference for vegetable oils in the two-bottle choice test in mice

Life Sciences 67, 197-204 (2000)

2) M.Imaizumi, M.Takeda, T.Fushiki,

Effects of oil intake in the conditional place preference test in mice.

Brain Res. 870, 150-156 (2000)

3) M.Imaizumi, M.Takeda, S.Sawanno, T.Fushiki

Opioidergic contribution to conditioned place preference induced by corn oil in mice

Behavioural Brain Res. 121, 129-136 (2001)

4) S.Sawano, M.Takeda, M.Imaizumi, Y.Manabe, T.Fushiki

Biochemical studies of dopaminergic activation by stimuli of corn oil in the oral cavity in mice. Methods & Findings in Exp. and Clin. Pharmacol. 22, 223-227 (2000)

食欲・体重調節機構とオピオイドーその意義と問題点

乾 明夫

神戸大学大学院医学系研究科消化器代謝病学

The role of opioid peptides in the regulation of feeding and body weight

Akio Inui

Division of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases

Department of Clinical Molecular Medicine

Kobe University Graduate School of Medicine

Summary: Neuropeptides are essential for the regulation of appetite and body weight within the hypothalamus. Opioid peptides are known to increase food intake while opioid receptor blockade decrease food intake. Opioid peptides are likely to affect multiple feeding system and to be involved in the sensory, metabolic and emotional aspects of food intake in the hypothalamus as well as in the amygdala and the hindbrain.

1. 食欲・体重調節機構

脳内、特に視床下部に存在する神経ペプチドが、食欲やエネルギー代謝に重要な役割を演ずることは以前よりよく知られていたが、レプチンの発見以来、食欲・体重調節機構のアウトラインが明らかとなり、また多くの神経ペプチドが *effector molecule* としてその下流に位置することが明かとなってきた(図 1, 2)¹⁻¹¹。レプチンは脂肪組織から脂肪量の多寡に応じて血中に分泌されるホルモンであり、体脂肪量の蓄積程度を脳に伝えるシグナルと考えられている。飢えに関しては血中レプチンは低下し、摂食抑制系のペプチドの発現は低下する。その結果、摂食促進系ペプチドの発現は亢進し、摂食行動が誘発される^{3,12}。十分な餌のある条件下では、体重が元のレベルに復するまで摂食行動は継続される(体重のセットポイント調節)。一方、体重(体脂肪)が増加すると血中レプチンは増加し、摂食抑制系ペプチドが活性化され、摂食行動は抑制される。レプチンを欠損した *ob/ob* マウスを始め種々の肥満モデル動物においては、摂食促進系ペプチドの発現や放出は亢進し、レプチンや摂食抑制系シグナルから‘escape’していると考えられる^{7,5}。

2. 食欲調節性神経ペプチド

近年次々と新しい神経ペプチドが視床下部に見出され、その多くのがレプチンの下流に位置することが証明された。摂食促進系ペプチドでは orexin, melanin-concentrating hormone(MCH), agouti-related protein (AGRP)などがその例であり、摂食抑制系ペプチドとしては cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART), urocortin などをあげることができる^{3-5, 7, 8}。従来より、満腹中枢としての視床下部腹内側核 (VMH) 及び摂食中枢としての視床下部外側野(LH)の重要性が知られてきた (dual center hypothesis)⁶が Orexin, MCH は LH における神経伝達修飾物質として注目されている。これらペプチドは摂食促進作用のみならず、エネルギー代謝 (消費) にも強い作用を持つことが証明された¹³。摂食促進系ペプチドは、neuropeptide Y(NPY)を中心としてネットワークを形成しているが、オピオイドペプチド、特に β -endorphin はその重要な一員と考えられている (図1)^{7, 8}。

一方、urocortin は corticotropin-releasing factor(CRF)ファミリーに属するペプチドとして見出されたが、強力な摂食抑制作用を有している。CRF に比し、不安やストレス反応に及ぼす影響は小さく、より特異的に食欲を調節するとされている。メラノコルチン (MC) 系は MC-4 受容体を介し、食欲・体重調節に重要な役割を演じている。 α -melanocyte-stimulating hormone(α -MSH)はその強力なアゴニストであり、一方 agouti-related protein(AGRP)は MC-4 受容体の内因性アンタゴニストとして作用し、MC系は両者の均衡の上に成り立っている。カスケードモデルでは、こういった摂食抑制系ペプチドを促進系ペプチドの上流にあるものと位置づけている (図1)。

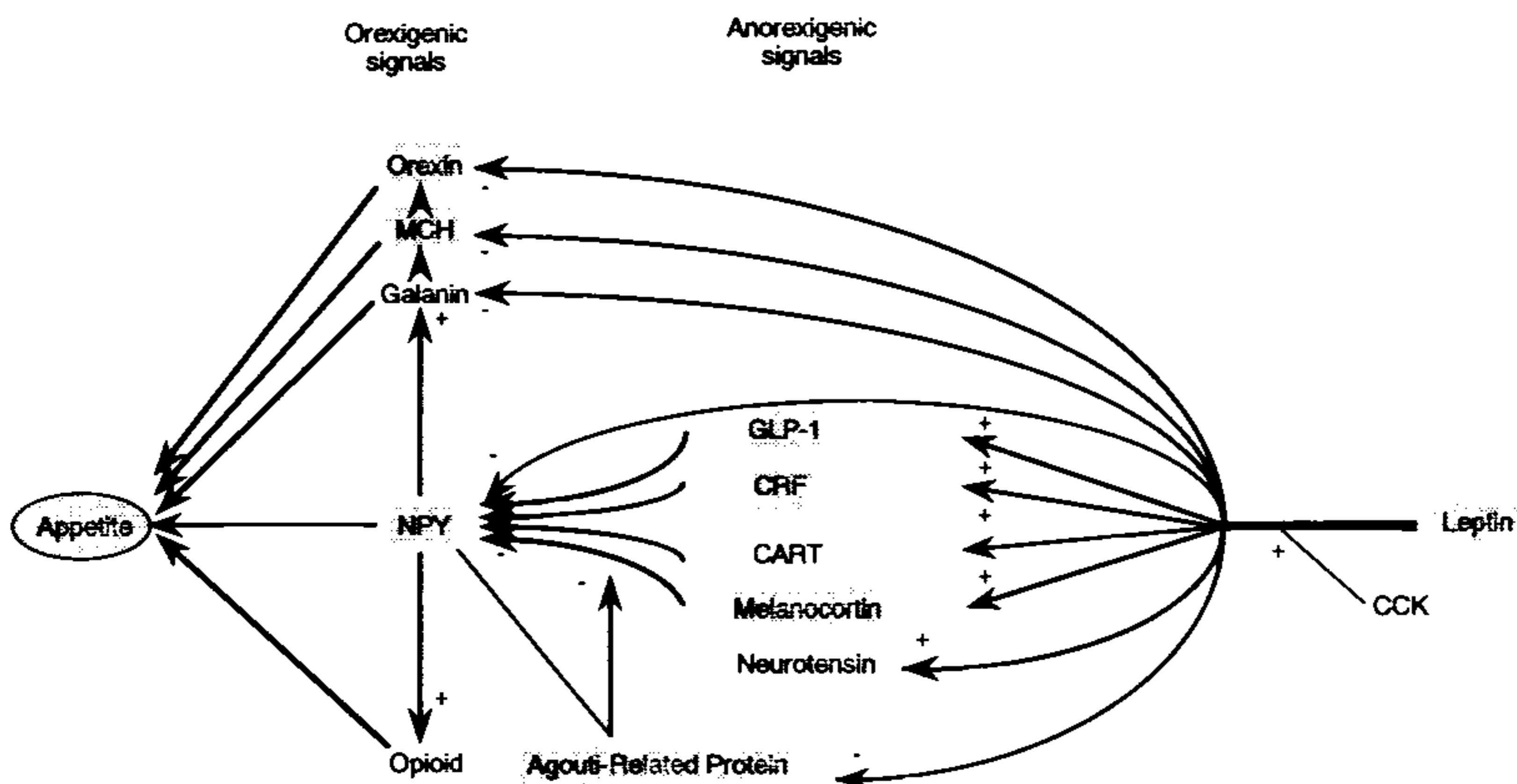


Fig. 1. A simplified cascade model for the interaction of leptin with hypothalamic neuropeptidergic effector molecules.

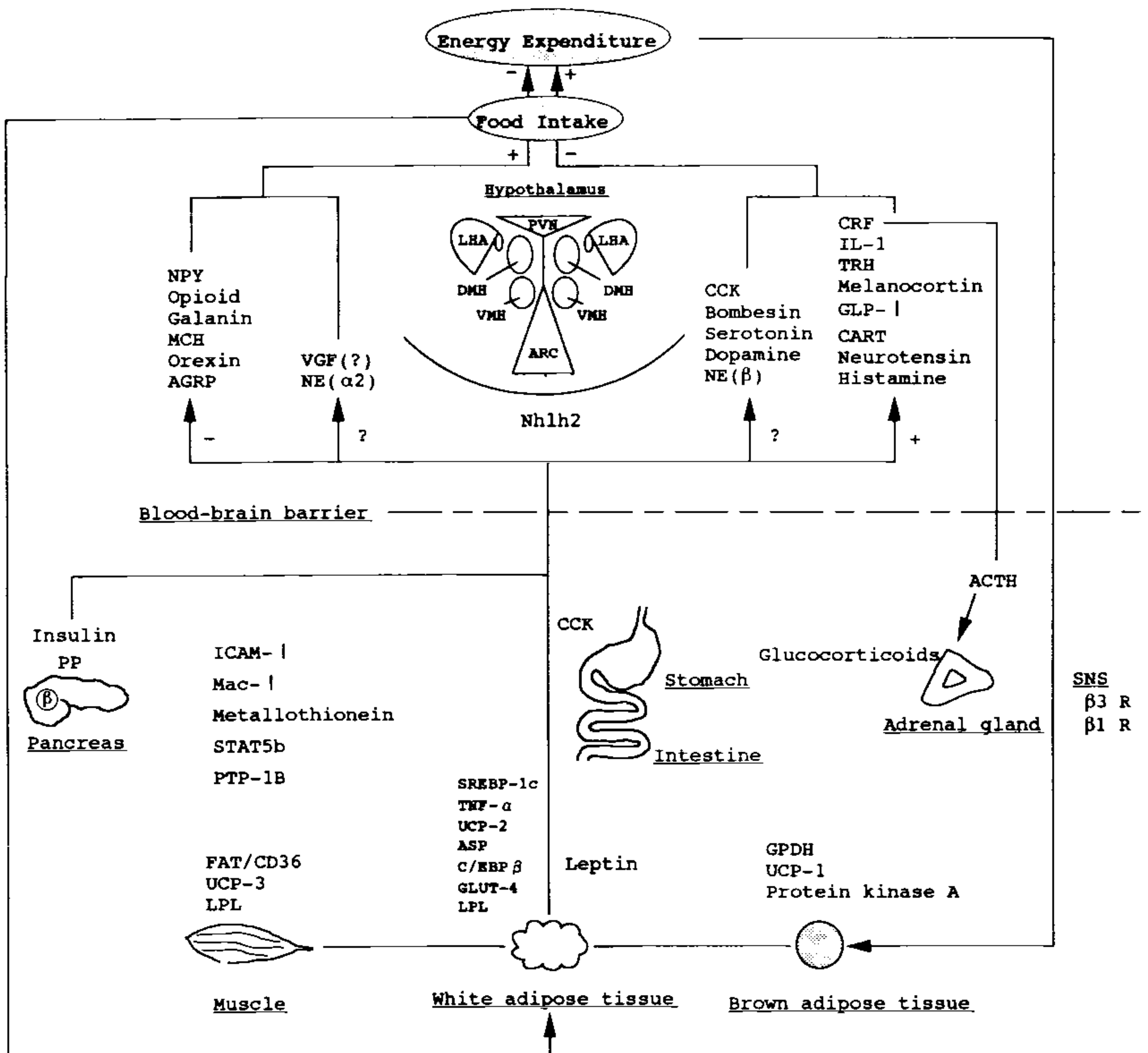


Fig. 2. Candidate molecules that control energy intake, expenditure and/or partitioning.

3. オピオイドペプチドの意義と問題点

オピオイドペプチドはβ-endorphin, enkephalin 及び dynorphin からなるペプチドファミリーで、それぞれ proopiomelanocortin (POMC), proenkephalin 及び prodynorphin から生成され、μ, δ及びκ受容体に作用すると考えられている¹⁴。オピオイドペプチドが中枢性の摂食促進作用を示すことは古くより知られており、脂質摂取 (macronutrient selection)、味覚、報酬 (reward) や摂食 (meal duration) に及ぼす影響等が議論されてきた^{7,9,14}。オピオイドの作用点としては、視床下部以外に扁桃核や延髄孤束核等が重要であり、オピオイドの摂食行動に及ぼす多面的な作用及び受容体機構を有するものと考えられている¹⁴。

本講演では、食欲・体重調節機構のアウトラインを述べた上で、オピオイドペプチドと食欲・体重調節機構における重要性を示す最近の知見、特に

- 1) 新しいオピオイドペプチド、**endomorphin** の摂食行動に及ぼす影響
- 2) オピオイドペプチドと他の摂食促進系ペプチドとのクロストーク、とりわけ強力な摂食促進作用を有する **NPY/AGRP** との関係
- 3) オピオイドペプチドの脳内での作用点と作用スペクトラム
- 4) 遺伝子組み換え動物からみたオピオイドペプチドの作用

における意義や問題点に関し、演者らの成績を含めて述べ、またオピオイドペプチドアンタゴニストの臨床応用についても触れてみたい。

引用文献

- 1) Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395: 763-770, 1998
- 2) Leibowitz SF: Brain peptides and obesity: pharmacologic treatment. *Obes Res* 3 (Suppl 4) : 573S-589S, 1995
- 3) Flier JS, Maratos-Flier E: Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 92: 437-440, 1998
- 4) Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW: Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280: 1378-1838, 1998
- 5) Elmquist JK, Maratos-Flier E, Saper CB, Flier JS: Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. *Nat Neurosci* 1: 445-450, 1998
- 6) Elmquist JK, Elias CF, Saper CB: From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 22: 221-232, 1999
- 7) Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS: Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 20: 68-100, 1999
- 8) Inui A: Feeding and body weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci* 22: 62-67, 1999
- 9) Inui A: Transgenic approach to the study of body weight regulation. *Pharmacol Rev* 52: 35-61, 2000
- 10) Bray GA, Greenway FL: Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 20: 805-875, 1999
- 11) Campfield LA, Smith FJ, Burn P: Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science* 280: 1383-1387, 1998

- 12) Schwartz MW, Seeley RJ: Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 336: 1802-1811, 1997
- 13) Bray GA, York DA: The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. *Recent Prog Horm Res* 53: 95-117, 1998
- 14) Glass MJ, Billington CJ, Levine AS: Opioids and food intake: distributed functional neural pathways? *Neuropeptides* 33: 360-368, 1999