

## 117. 人工甘味料が摂食制御の神経回路に及ぼす影響

中村 優子

東京大学 大学院総合文化研究科 附属進化認知科学研究センター

Key words : 脳腸相関, 機能的MRI 計測, 摂食制御の神経基盤

### 緒言

経口摂取された食事内の栄養素情報は、消化管内膜上に発現しているそれぞれの栄養素に特有の受容体に検出される。受容体によって検出された栄養素の情報は、迷走神経を介して消化管から中枢神経系へ伝達される。このような脳と腸の神経連絡を脳腸相関という。これまでの動物実験の結果などから、脳腸相関を介して中枢神経系へ伝えられた消化管からの摂取栄養素の情報は、食べものの嗜好を形成したり、摂食行動を制御したりする際に非常に重要であると考えられている。しかし、ヒトでは、脳腸相関を介した消化管からの栄養素の情報が、中枢神経系でどのように処理されているのか、よくわかっていない。

現代の食物環境には、人工甘味料のように、味覚と摂取カロリーが一致しない食物が多く存在する。これまでの動物実験によって、味覚と摂取栄養の不一致が、代謝や嗜好性の形成を障害している可能性が明らかになった [1, 2]。しかし、ヒトでは味覚とカロリーの不一致が代謝や嗜好性の形成にどのように影響しているのか、明らかになっていない。

そこで、本研究では、経鼻胃管をもちいて、直接消化管内にさまざまな栄養溶液を供給し、これに対する脳活動をMRI装置によって計測する。このデータを解析し、ヒトにおいて、脳腸相関を介して消化管から中枢神経系へ伝達された栄養素の情報が中枢神経系でどのように処理されているのかあきらかにする。今後、今回の解析結果を参考に、経口摂取された人工甘味料の情報が、脳腸相関を介して中枢神経系にどのように影響するのか明らかにする。

### 方法

#### 1. 被験者

健康成人5名（男性：女性 = 4：1、年齢  $20.4 \pm 0.8$ （平均±標準偏差）、19～21（年齢幅）歳）がMRI計測に参加した。全ての被験者から、実験の参加に関する同意書に署名を得た。この実験は東京大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号11703）。

#### 2. 溶液

使用溶液は、甘み溶液としてグルコース溶液（1M）、対照溶液として生理食塩水をそれぞれ200 mlずつ用いた。被験者ごとに、溶液の供給順序をランダム化した。

#### 3. 実験デザイン

全ての被験者は、1日1回機能的MRI（fMRI）実験を行い、計2回fMRI実験を行った。1回のfMRI実験で1種類の溶液を用いた。

fMRI実験当日、全ての被験者は5時間の絶食、1時間の絶飲ののち、消化管内に経鼻胃管を留置された。経鼻胃管挿入後、腹部レントゲンにて、経鼻胃管末端が胃内にあることを確認した。また、固形の食物が残留していないことも確認した。経鼻胃管留置後、MRI装置によって10分間の安静時脳活動を計測した。その後5分間かけて溶液を経鼻胃管を通して供給した。溶液供給後、30分間のfMRI撮影を行った。安静時脳活動の撮影から溶液供給後30分まで、連続してfMRI撮影を行った。fMRI撮影中、被験者は、5分毎に空腹感・満腹感・吐き気の程度を4点法（1 = もっともそうではない、4 = もっともそうである）によって評価した（図1）。

#### 4. 脳画像取得パラダイム

すべての MRI データは 64-channel headcoil を装着した MAGNETOM Prisma 3.0 Tesla 装置 (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) を用いて取得した。fMRI データの取得には、Arterial Spin Labeling (ASL) 法を用いた。また、それぞれの被験者から高解像度脳解剖画像も取得した。それぞれの撮影方法は以下の設定を用いて行った。

高解像度脳解剖画像 (repetition time (TR) = 1900 ms, echo time (TE) = 2.53 ms, flip angle (FA) = 9°, field-of-view (FOV) = 256 × 256 mm<sup>2</sup>, resolution 1.0 × 1.0 × 1.0 mm<sup>3</sup>) ASL (TR = 3000 ms, TE = 75 ms, 26 slices, FA = 90°, FOV = 252 × 252 mm<sup>2</sup>, and resolution = 3.0 × 3.0 × 4.0 mm<sup>3</sup>)

#### 5. 脳画像解析

先行研究[3, 4]をもとに、関心領域 (region of interest, ROI) として、orbitofrontal cortex, hypothalamus, thalamus, amygdala, hippocampus, nucleus accumbens, insular cortex を設定した (図 2)。標準テンプレートから、解剖学的に ROI を設定した。

脳画像解析には the FMRIB Software Library (FSL Version 5.0 : <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) package, the Statistical Parametric Mapping 12 (SPM 12, Wellcome Trust Department of Cognitive Neurology, London, UK)、AFNI (Analysis of Functional NeuroImages) を用いた。定石通り、解析準備 (pre-processing) として、1. motion correction、2. Registration、3. tag-control subtraction、4. smoothing を行った。つづいて、5 分毎に time bin を設け、被験者レベルでのコントラスト画像を、グループレベル解析に用いた。グループレベル解析では、溶液供給前の安静時脳活動を baseline とし、溶液供給後にどのような脳活動の変化が現れたのか、一元配置の分散分析 (ANOVA) を用いて時系列解析を行った。統計解析の際、解剖学的 ROI を用いた。ROI 内での統計的閾値を  $p < 0.005$ -uncorrectedかつ cluster size = 10 voxels 以上のクラスターとした。

### 結果および考察

#### 1. 画像解析結果

ANOVA 時系列解析の結果、甘み溶液に対する有意な脳活動を insular cortex と thalamus にみとめた (insular cortex = [x, y, z]=[46, -8, 8],  $p < 0.001$ , z-value = 3.34, cluster size = 12 ; thalamus = [x, y, z]=[-20, -24, 0],  $p = 0.001$ , z-value = 3.12, cluster size = 12) (図 3)。対照溶液に対する有意な脳活動は確認できなかった。

甘み溶液に対して、posterior insular cortex および thalamus に反応がみられた。これらの領域は、体内状態を検出する領域として知られていることから、エネルギー物質である甘み溶液の消化管からの刺激は、体内状態の評価に関わっていると考えられる。このことから、今回の結果により、動物実験が示したように、ヒトにおいても脳腸相関を介した消化管からのシグナルは、体内の栄養状態を反映している可能性が示唆された。

今回の研究では、時系列データが安定せず、非常にばらつきが大きかった。これは、被験者数が少ないことが起因していると考えられる。このことから、今後は、更に被験者を増やし、統計的検出力をあげることを目指す。

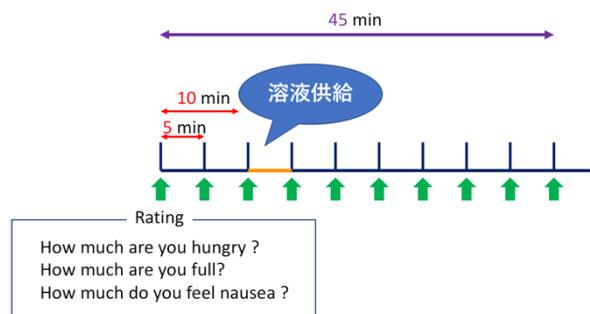


図 1. fMRI 実験タイムライン

fMRI 実験開始から 5 分毎に、空腹感・満腹感・吐き気について被験者に 4 点法で評価して貰う。

fMRI 実験開始から 10 分間、安静時脳活動を計測し、その後、5 分間掛けて溶液を消化管内に供給する。

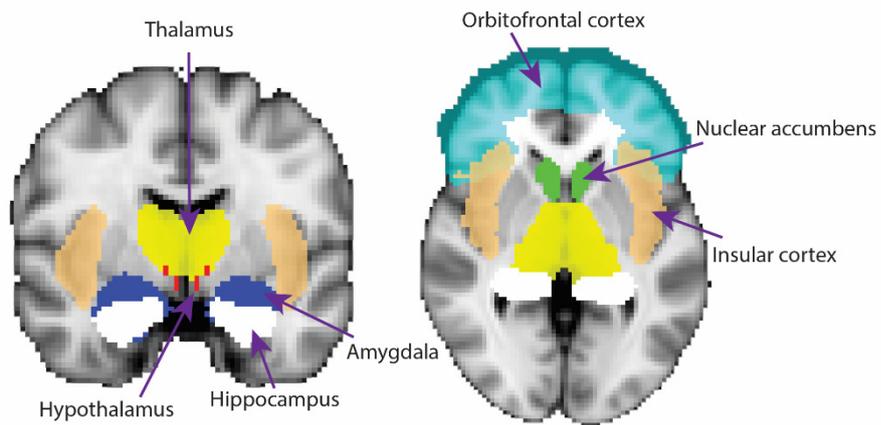


図 2. 関心領域

先行研究をもとに、解剖学的関心領域 (ROI) を、orbitofrontal cortex、hypothalamus、thalamus、amygdala、hippocampus、nucleus accumbens、insular cortex として設定した。

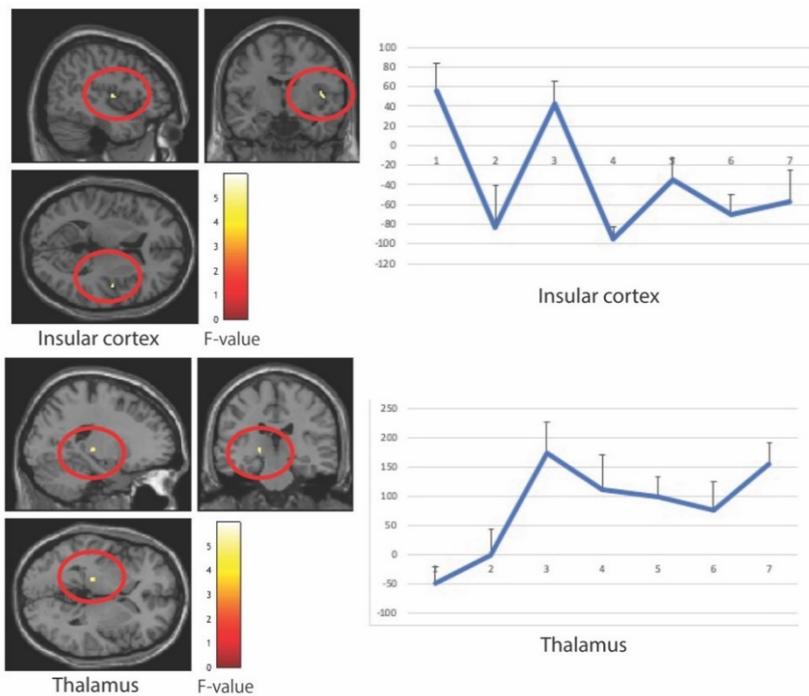


図 3. 脳機能画像データ解析結果

左段 各溶液に対する脳活動。右段 各溶液に対する脳活動の時系列チャート  
x-axis = time bin、y-axis =  $\beta$ value (intensity)。

## 謝 辞

本研究にご協力いただいた、東京大学総合文化研究科 進化認知科学研究センターの 研究員 および 研究補助員の方  
に感謝する。

## 文 献

- 1) Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, et al (2016) Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. *PLoS ONE* 11:e0161264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161264>
- 2) Wang Q-P, Lin YQ, Zhang L, et al (2016) Sucralose Promotes Food Intake through NPY and a Neuronal Fasting Response. *Cell Metab* 24:75–90. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.010>
- 3) Torii K, Uneyama H, Nakamura E (2013) Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut–brain axis due to efficient digestion and absorption. *J Gastroenterol* 48:442–451. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0778-1>
- 4) Ochoa M, Lallès J-P, Malbert C-H, Val-Laillet D (2015) Dietary sugars: their detection by the gut–brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases. *Eur J Nutr* 54:1–24. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0776-y>