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

【目的】現在、肥満対策から、摂取カロリーを抑えるために、人工甘味料の使用が拡大している。しかし、近年の動物およびヒトの研究から、人工甘味料は代謝に影響を与え、食欲を促進し、総摂取カロリーを増加させる可能性が明らかになった。

砂糖を経口摂取する際の甘み刺激は、生得的な報酬刺激である。経口摂取後、砂糖は消化管内膜上の受容体で検出され、このシグナルは中枢神経系へ伝達される。このような、神経伝達系を脳腸相関という（図）。脳腸相関を介した消化管からの砂糖の刺激はカロリー摂取という報酬刺激である。口腔からの砂糖の甘み刺激と、脳腸相関を介した消化管からの砂糖の刺激は、中枢神経内で影響し合う。その結果、砂糖の甘み刺激は、カロリー摂取という報酬の予測刺激となる。このことから、砂糖の甘み刺激は報酬刺激であるとともに、報酬予測刺激でもあるといえる。このような報酬刺激や報酬予測刺激は、食欲や摂食行動の制御において、非常に重要な役割を果たしている。

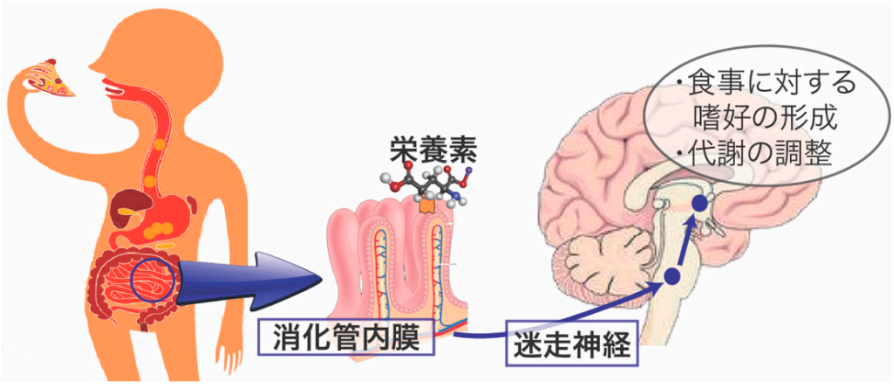
人工甘味料には、甘みがあってもカロリーがほとんどないため、人工甘味料の甘みは報酬予測刺激として適切に機能せず、食欲を増加させる可能性がある。ハエやマウスの実験では、人工甘味料の摂取により、視床下部において食欲促進ペプチドが増加し、摂食量が有意に増加した。また、この影響は、人工甘味料に、その甘さに相当するカロリーを加えると、有意に低下した。加えて、近年のヒトの脳機能画像研究では、人工甘味料と砂糖などの天然の糖による味覚刺激に対する脳活動が異なることが明らかになった。これらの研究は、人工甘味料の甘み刺激や脳腸相関を介した刺激に対する中枢神経の反応が、天然の糖に対する反応と異なることを示唆している。しかし、ヒトにおいて、脳腸相関を介した人工甘味料の刺激に対する中枢神経の反応はわかっていない。また、疫学研究においても、人工甘味料の使用が、体重増加や肥満に対して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、砂糖を直接消化管内へ供給し、脳腸相関による脳活動を fMRI によって計測する。この結果から、脳腸相関を介した甘み刺激に対する脳活動が、どのように中枢神経系内で処理され、食欲や摂食行動に関する神経回路に影響しているのか検討する。この結果から、天然の糖の摂取に対する脳活動の指標を確立し、今後、人工甘味料に対する脳活動を検証する際にもちい、人工甘味料がどのように摂食制御の神経回路に影響しているのか解析できるようにする。

【方法】健常成人 5 名に対し、経鼻胃管を介してグルコース溶液（1M）もしくは生理食塩水をそれぞれ 200 ml 供給し、その後、fMRI によってそれぞれの溶液に対する脳活動を計測した。

【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。これらの脳活動領域は、エネルギー過多か不足かといった体内の栄養状態を計測しているといわれている。対照溶液に対する有意な脳活動は確認できなかった。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とともに、食物に対する嗜好性の形成にも関わっている可能性が示唆された。

脳腸相関を介した神経伝達システム



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

健常成人 5 名（男性：女性 ＝ 4：1、年齢 20.4±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^2、resolution 1.0×1.0×1.0 mm^3）ASL（TR = 3000 ms、TE = 75 ms、26 slices、FA = 90◦、FOV = 252×252 mm^2、and resolution = 3.0×3.0×4.0 mm^3）

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。

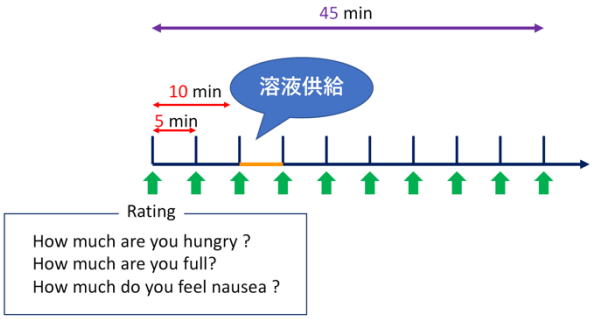


図 1. fMRI 実験タイムライン

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。

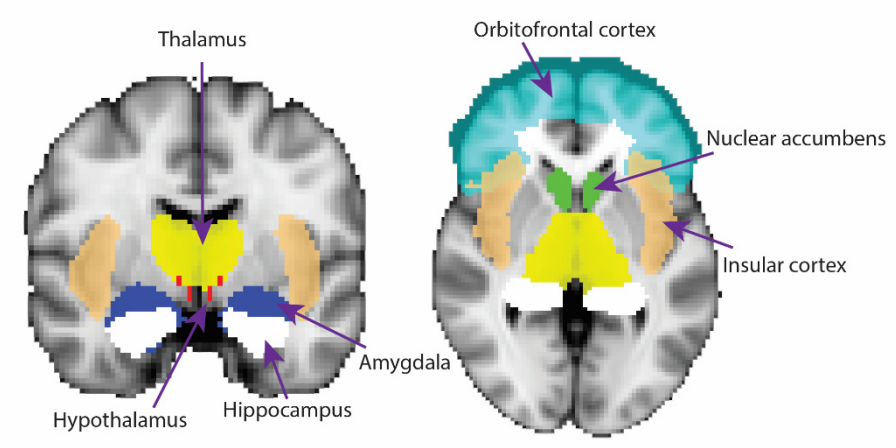


図 2. 関心領域

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。

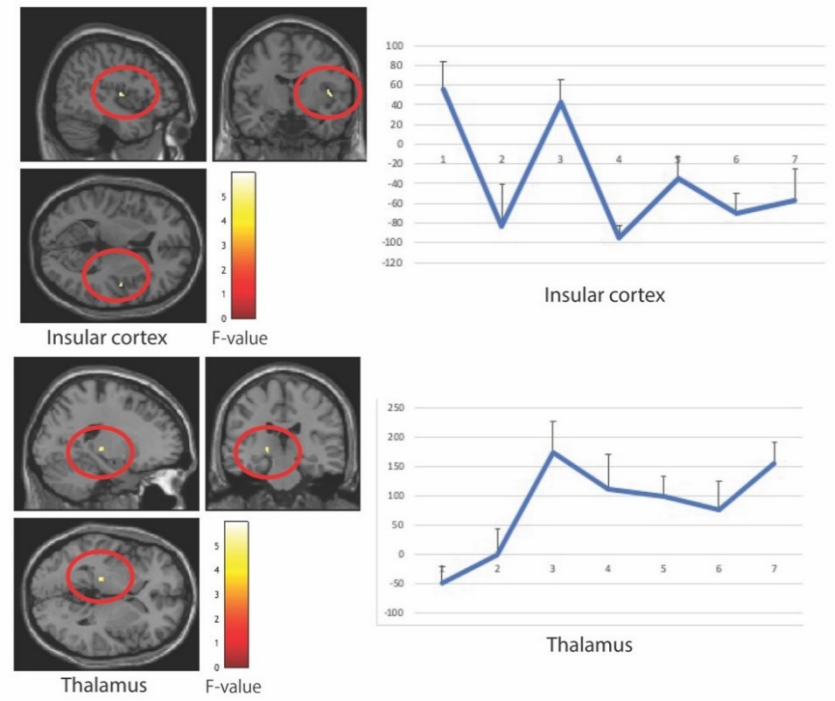


図 3. 脳機能画像データ解析結果

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 = βvalue (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