

Title	脳内オレキシン活性レベルが摂食行動特性及び血中糖動態へ与える影響
Author(s)	辻, 忠孝
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58443
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【2】

氏名	辻 慧 肇
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第 24242 号
学位授与年月日	平成22年9月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学位論文名	脳内オレキシン活性レベルが摂食行動特性及び血中糖動態へ与える影響
論文審査委員	(主査) 教授 古郷 幹彦 (副査) 教授 姜 英男 准教授 中村 渉 講師 墨 哲郎

論文内容の要旨

【研究背景ならびに目的】

摂食行動は、栄養を摂取してエネルギー恒常性を維持するために不可欠な生命活動の一つであり、視床下部に存在する摂食中枢・満腹中枢が血中の糖動態、情動の変化や脳内報酬系、睡眠・覚醒などの様々な入力系により相互に活性化されることで高次に制御されている。近年、摂食促進ペプチドであるオレキシン(OX)が発見され、摂食行動を誘起することにより摂食量を増大させることや、嗅覚情報を介して桂花(キンモクセイ)の香りがOXの脳内活性レベルを有意に低下させることが明らかとなった。しかしながら、脳内OX活性レベルの変化が、咀嚼筋の筋活動特性を含

ることが明らかとなった。しかしながら、脳内OX活性レベルの変化が、咀嚼筋の筋活動特性を含む摂食行動特性に如何なる影響を及ぼすか詳細は未だ不明である。本研究では、脳内のOX活性レベルの変化に伴う、1. 摂食行動特性への影響ならびに、2. 糖負荷後の血中糖動態や唾液血清アミラーゼ値への影響についてそれぞれ検討した。

【研究方法】

実験Ⅰ：脳内OX活性レベルを変化させた際の摂食行動特性への影響

Ⅰ・i)脳内OX活性レベルを上昇させた条件下

雄性成獣ラット(280-300 g, n=10)を用いて、左側側脳室に薬物注入用のガイドカニューレ、左側咬筋・顎二腹筋前腹に双極誘導電極を留置した。術後10日の回復期間を経て、OX-A(3 nmol)あるいはControlとして生理食塩水を脳室内投与した。薬物投与4時間後までの摂食量を測定し、ビデオ撮影による行動解析実験ならびに咀嚼筋からの筋活動記録実験を行い、二条件間で比較検討した。

Ⅰ・ii)脳内OX活性レベルを下降させた条件下

雄性成獣ラット(280-300 g, n=10)を用いて、匂い刺激(1. 無臭, 2. 桂花匂い)を付与した状態で、実験Ⅰ・iと同様の手法で開始後4時間までの摂食量を測定し、ビデオ撮影による行動解析実験にて二条件間で比較検討した。

実験Ⅱ：桂花匂い刺激により脳内OX活性レベルを下降させた条件下での血中糖動態への影響

Ⅱ・i)ラットでの糖負荷後の血中糖動態への影響

雄性成獣ラット(280-300 g, n=10)を用いて、実験前日より絶食状態とし、15分間匂い刺激(1. 無臭, 2. 桂花匂い)を付与した。匂い刺激解除45分後に食前血糖値を測定した。20%糖液(グルコース/体重=1 mg/g)を3分間で経口投与し、15分間隔で120分間、尾静脈より採血し、血糖値を測定した。

Ⅱ・ii)ヒトでの糖負荷後の血中糖動態、唾液血清アミラーゼへの影響

基礎疾患を有さない健康人10名を対象とし、実験前日より絶食状態とし、15分間匂い刺激(1. 無臭, 2. 桂花匂い)を付与した。匂い刺激解除45分後、食前の血糖値を測定した。トレランG75(グルコース75 g)を6分間で服用させた後、15分間隔で120分間血糖値を測定した。また、別の健康人6名を対象として、経口糖負荷試験を同様に実施し、糖負荷後60分時まで、5-10分間隔で血清インスリン値も測定した。対照実験として同じ健康者6名を対象として、同様の手法にて15分間の匂い刺激(1. 無臭, 2. 桂花匂い)を付与し、匂い刺激解除45分後まで15分間隔で血糖値および血清インスリン値を測定した。さらに、別の健康人10名を対象に、10分間安静座位をとらせた後、同様の手法にて5分間匂い刺激を付与した。匂い刺激前・刺激中・刺激後にそれぞれ舌下部より唾液を採取し、唾液血清アミラーゼ値を測定した。

【研究結果】

実験Ⅰ：薬液注入後の累積摂食量は二条件間で有意な差を認め(4時間後 Control: 2.5 g, OX-A投与条件下: 6.6 g)。摂食開始までの時間はOX-A投与条件下で有意に短縮し(Control: 110 min, OX-A: 16 min)、摂食率も増大した(Control: 5.9 mg/s, OX-A: 8.1 mg/s)。また、一

定飼料量(2 g ペレット)の咀嚼回数は、OX-A 投与条件下で有意に減少した(Control: 1278 回, OX-A: 965 回)。また、咬筋からの筋活動記録において Control 条件下では、咀嚼準備期および粉碎期に相当する規則的な交替性の筋活動が観察されたが、OX-A 投与条件下では咀嚼準備期と粉碎期に相当する筋活動の規則的な交替性が一部消失する傾向がみられた。さらに、OX-A 投与条件下において咀嚼準備期では筋活動の最大振幅値の増大(Control: 51.1 mV, OX-A: 72.9 mV)、バースト間インターバルの短縮(Control: 13.4 msec, OX-A: 11.6 msec)、バースト発生頻度の増加傾向(Control: 4.5 Hz, OX-A: 4.9 Hz)が観察された。一方、粉碎期においては、最大振幅値の増大(Control: 96.2 mV, OX-A: 136.1 mV)に加え、バースト持続時間の延長(Control: 5.7 msec, OX-A: 7.1 msec)、バースト発生頻度の有意な減少傾向(Control: 6.6 Hz, OX-A: 6.1 Hz)が認められた。さらに咀嚼準備期における二条件間のバースト間インターバルの減少率はバースト発生頻度の増加率と相関関係を示した。粉碎期でのバースト持続時間の増加率はバースト発生頻度の減少率と強い相関関係を示した。一方、桂花の匂い刺激で OX の脳内活性レベルを下降させた条件下では、摂食量は減少し(4 時間後 無臭: 3.04 g, 桂花匂い: 0.68 g)、同量の飼料を与えた際の摂食開始までの時間は延長し(無臭: 69 min, 桂花匂い: 200 min)、摂食率は減少した(無臭: 5.9 mg/s, 桂花匂い: 4.6 mg/s)。

実験 II : ラット、ヒトともに糖負荷後の血糖曲線において『無臭』条件下に比較して『桂花匂い』条件下では、有意に早い時点(無臭: 30-45 min, 桂花匂い: 15-30 min)で血糖値は最高値を示した。また、両者とも最大血糖値は『桂花匂い』条件下で低値を示したが、統計学的に有意差を認めなかった。糖負荷後 45 分・60 分時の血糖値は有意差を認めた。また、ヒトでの糖負荷後の血清インスリン反応曲線は、二条件ともに糖負荷直後から 30 分以内に第一相の最高値を示し、その後再び分泌は持続的に増加して第二相の最高値を示した。『桂花匂い』条件下では、6 名中 4 名は第一相の最高値までの時間が短縮され、第二相の最高値までの時間も、6 名中 5 名は短縮した。糖負荷を行わずに 15 分間の桂花匂い刺激を付与した条件下では、匂い刺激解除 45 分後まで血糖曲線および血清インスリン反応曲線において血糖値、血清インスリン値の明らかな変動は認められなかった。ヒトでの唾液血清アミラーゼ値は、『無臭』条件下で著明な変化は認めなかったが、『桂花匂い』条件下では、刺激中の唾液血清アミラーゼは、刺激前後に比べて有意に低値を示した。

【考察ならびに結論】

脳内 OX 活性レベルの上昇・下降に伴い、摂食量だけでなく他の摂食行動特性にも有意な変化がみられたことから、OX 活性レベルの調節は、捕食から嚥下に至る能動的な摂食行動を制御する要因の一つと推測された。さらに桂花の匂い刺激は、安静時と比較して血糖曲線における速やかな血糖の上昇、下降を引き起こし、唾液血清アミラーゼ値を減少させたことから、OX 活性レベルの下降は副交感神経系を賦活することにより、消化・吸収の受動的な活動調節にも関与している可能性が示唆された。

本研究では、脳内オレキシン活性レベルの変化に伴う摂食行動特性、糖負荷後の血中糖動態への影響について検討した。脳内オレキシン活性レベルを上昇させることにより、摂食行動が促進された。桂花の嗅覚刺激によりオレキシン活性レベルを下降させた条件下では、血糖の一過性の上昇に続く下降を引き起こした。

本研究は、嗅覚刺激による摂食行動特性及び血中糖動態への影響の一端を明らかにした。今後の研究に対し、有用な基礎的情報を提供するものである。よって、博士(歯学)の学位申請に値するものである。