

京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

平成27年3月9日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 農学研究科

職名・学年 助教

氏名 松村成暢

助成の種類	平成24年度・若手研究者在外研究支援・在外研究長期助成	
研究課題名	高脂肪食品の嗜好性と過食に関する研究	
受入機関	ソーク生物学研究所(アメリカ合衆国)	
渡航期間	平成24年10月1日 ~ 平成27年3月10日	
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()	
会計報告	交付を受けた助成金額	2,500,000 円
	使用した助成金額	2,500,000 円
	返納すべき助成金額	0円
	助成金の使途内訳	渡航費
その他滞在費		2,300,000 円
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 留学先の米国サンディエゴは滞在費が非常に高く貴財団より助成を受けていなければ滞在が非常に困難でありました。非常に感謝しております。今後とも本事業の継続をお願いいたします。生物学関連の研究で何かを成し遂げようとする時間がかかります。今後、二年以上の長期滞在を想定した助成を検討いただけたらと思います。	

脂肪を多く含む食品（高脂肪食）は我々を惹き付けてやまない。しかしながら、本来単独では無味であるはずの脂肪がなぜ霜降り肉やマグロのトロをこれほどまでに美味しくさせるのか、さらに、このような食品に対する欲求はどこから生まれるのかはこれまで全く明らかではない。近年、脂肪が味を感じる細胞、味細胞を刺激することが明らかになりつつある。舌からの刺激が脳に伝達され、さらに摂食意欲、摂食量の調節がなされると考えられるが、そのメカニズムはいまだに不明である。

高脂肪食は美味しさ故に肥満を招く。脂肪は動物が本来もつ代謝のホメオスタシス（摂食調節、エネルギー消費の調節）を破綻させるほどの美味しさをもつのである。この要因としては脂肪が他の栄養素と比較してエネルギー密度が高いこと、貯蔵されやすいことがあげられ、この点に着目した研究は多くなされている。しかしながら、過食は美味しいものへの欲求により引き起こされ、その美味しさは口の中で感じられるものである。つまり、高脂肪食への欲求は口の中での脂肪分子の受容にはじまり、欲求や快感に関与する報酬系の活性化、最終的に過食へと至るものと考えられる。そこで本研究では脂肪による過食のメカニズムの解明についての検討を行った。

CRTC1 KO マウスを用いて全ての研究を行った。このマウスは遺伝子転写因子の一つである CREB (cAMP response element binding protein) の Co-activator 1 (CRTC1) を欠損している。このマウスは通常食では過食および肥満の表現型を示す。CRTC1 は脳内で発現が見られることから脳機能に関連する遺伝子調節を行っていると考えられている。このマウスに高脂肪食を与えるとどのような反応がみられるのかを検討したところ、驚くことにこのマウスは野生型と比較して体重増加および摂食量に変化がみられなかった。通常食では CRTC1 KO マウスは過食に陥るのであるが、高脂肪食でさらなる過食とはならないのである。つまり CRTC1 は高脂肪食の摂取量調節に強く関連していることが明らかとなった。CRTC1 は脳の神経細胞で強く発現がみられることから、この分子が摂食量、特に高脂肪食に対する摂食量を遺伝子レベルで調節していると考えられる。

そこで CRTC1 の脳内での発現を検討したところ CRTC1 は摂食を調節する神経、AgRP (Agouti related protein) および POMC (proopiomelanocortin) 神経に強く発現しており、CRTC1 KO マウスはこれらの神経ペプチドの発現量が低下していた。また、摂食状態、絶食や絶食後再給餌により CRTC1 の活性が変化することから、全身のエネルギー状態により CRTC1 の活性が調節されることが明らかとなった。これは CRTC1 が体内のエネルギー状態に応じてその活性を変化させ、その時々状況に適應させるための遺伝子を調節していると考えられる。

高脂肪食の対照実験として高糖質食の実験も行った。興味深いことに **CRTC1 KO** マウスに高糖質食を与えても全く過食にもならず肥満にもならなかった。高糖質食下で **CRTC1 KO** マウスはほぼ野生型と変わらないのである。このことは **CRTC1** が糖質の摂取量調節にも関与していることを示唆するものである。

高脂肪食は通常、マウスに非常に好まれ容易に過食および肥満を引き起こす。また、高糖質食も同様にマウスに好まれ血糖値の異常を引き起こす。このことから糖質および脂質に対する欲求を **CRTC1** が神経ペプチドの発現量を介して調節していることが示唆された。また、高脂肪食の過食はドーパミン神経を中心とした報酬系を刺激することによるものであるという報告もある。**CRTC1** は報酬系を調節している神経細胞にも発現していることから **CRTC1** が報酬系を遺伝子レベルで調節している可能性も考えられる。今後の検討課題である。

また、偶然の産物であるが **CRTC1** が膵臓ランゲルハンス島にも発現し、インシュリン分泌を調節していることを明らかにした。これまでインシュリン分泌には **CRTC2** が深く関与していると考えられていたため、**CRTC1** のほうこくはなく、これが膵臓にも発現しているということが初めて明らかとなったのである。そして **CRTC2** と同様に **CRTC1** はインシュリン分泌細胞の特定の遺伝子発現を調節していることが明らかとなった。インシュリン分泌が上記の摂食量調節機構にどのように影響を与えているのかは不明であるが、糖尿病患者や他の代謝疾患との関連性を考える上で非常に重要な知見になるものだと考えている。