

<設立 30 周年記念研究助成（平成 27 年度助成）>

交感神経を指標にした太らない食事スタイルの検討

吉本 光佐

（奈良女子大学 生活環境学部 心身健康学科）

目 的

肥満とは、体脂肪が異常に蓄積した状態をいい、高血圧などの生活習慣病を併発する。体脂肪の蓄積量は脂肪の合成と分解のバランスによって決まる。摂取した栄養素は、体内の組織機能維持に使われるものと余剰のものに分けられ、余剰の栄養素は脂肪として蓄積される。エネルギー消費に利用される栄養素の割合は変化する¹⁾。すなわち、同じエネルギーを消費しても、そのエネルギー源となる糖、脂肪、タンパク質の割合は変化する。もし脂肪が優先的にエネルギー消費に使われるような食事をしたなら、効果的に脂肪の分解を促進することができる。貯蔵脂肪の分解はホルモン感受性リパーゼにより行われる²⁾。ホルモン感受性リパーゼを活性化するのは、交感神経活動である。すなわち、交感神経活動を亢進する食事パターンは、脂肪分解を促進し肥満防止につながる。

摂食により交感神経活動は増加する。しかし、咽頭反射や摂食による筋肉収縮などさまざまな神経反射の経路が交感神経活動を亢進させる。摂取する栄養素が、どのように交感神経活動に影響を及ぼすのかは不明な点が多い。また、我々は、交感神経活動にはその反応に地域差があることを示してきた³⁾。現在、栄養素の違いが交感神経活動の地域差にどのように影響しているのか、ほとんど研究がされていない。

本研究の目的は、摂取した栄養素の違いが交感神経活動に及ぼす影響について検討するものである。栄養素は普通食と糖溶液と油脂の3群とした。自然摂取は味覚受容器をはじめ口腔、咽頭、食道などの感覚受容器を刺激するために、交感神経活動は栄養素を含む複合的な要素により変化することが想定さ

れる。従って、普通食、糖溶液あるいは油脂を直接胃内に投与して、栄養素摂取の違いがどのように交感神経活動に影響を及ぼすのかについて検討した。

方 法

実験には、Wistar 系雄ラット（平均体重 281.6 ± 2g）を用いた。温度 24℃、12 時間の明暗サイクル（点灯 7 時、消灯 19 時）に設定されたチャンバー内で行なった。また、固形飼料・水は自由摂取させた。測定開始 1 週間前に、麻酔科にてラットに、脳波、心電図、筋電図計測のための電極を慢性留置し、その後 2 日間の回復期ののち、麻酔科にてラットに、腎交感神経活動と腰部交感神経活動計測のための電極と動脈圧計測のためのカテーテルを慢性留置し、その後 3 日間以上の回復期を待ち実験を行なった³⁾。測定は、1 日 90 分行い、最初の 30 分間はコントロール計測とし、その後 2 分以内で試料をラットに経口投与し、その後 1 時間計測を続けた。実験 90 分間は、目視による行動観察も行なった。投与試料は、ラットごとに無作為に 1 日 1 種類投与した。実験時の投与試料として、

- ・標準食溶液（STD）：市販の粉末試料 0.1g を蒸留水 1ml 溶かしたもの
- ・50%ショ糖溶液（CHO）：市販の上白糖 1g を蒸留水 1g に溶かしたもの
- ・油脂（FAT）：市販のオリーブオイル

を使用し、実験時に上記の試料のいずれか 1ml を投与した。試料の投与はラットを垂直に持ち、経口投与針を口から入れ、経口投与針の先端が胃内に達するところまで挿入し、直接胃内に投与（gavage）した。

腎および腰部交感神経活動は、8ch モニターで原波形を確認した。投与試料毎による交感神経活動の変化を比較するために、実験ごとの試料投与前の睡眠 NREM 期の交感神経活動の平均値を 100% として変化率で示した。有意差検定は、二要因の分散分析 (ANOVA) を用いて、実験群内と実験群間でそれぞれ行なった。分散に差がある場合は、平均値につい

て多重比較検定 (Fisher-LSD) を行なった。

結 果

標準食、糖溶液および油脂を胃内に投与したときの応答

図 1 は、各試料を胃内に直接投与する 30 分前か

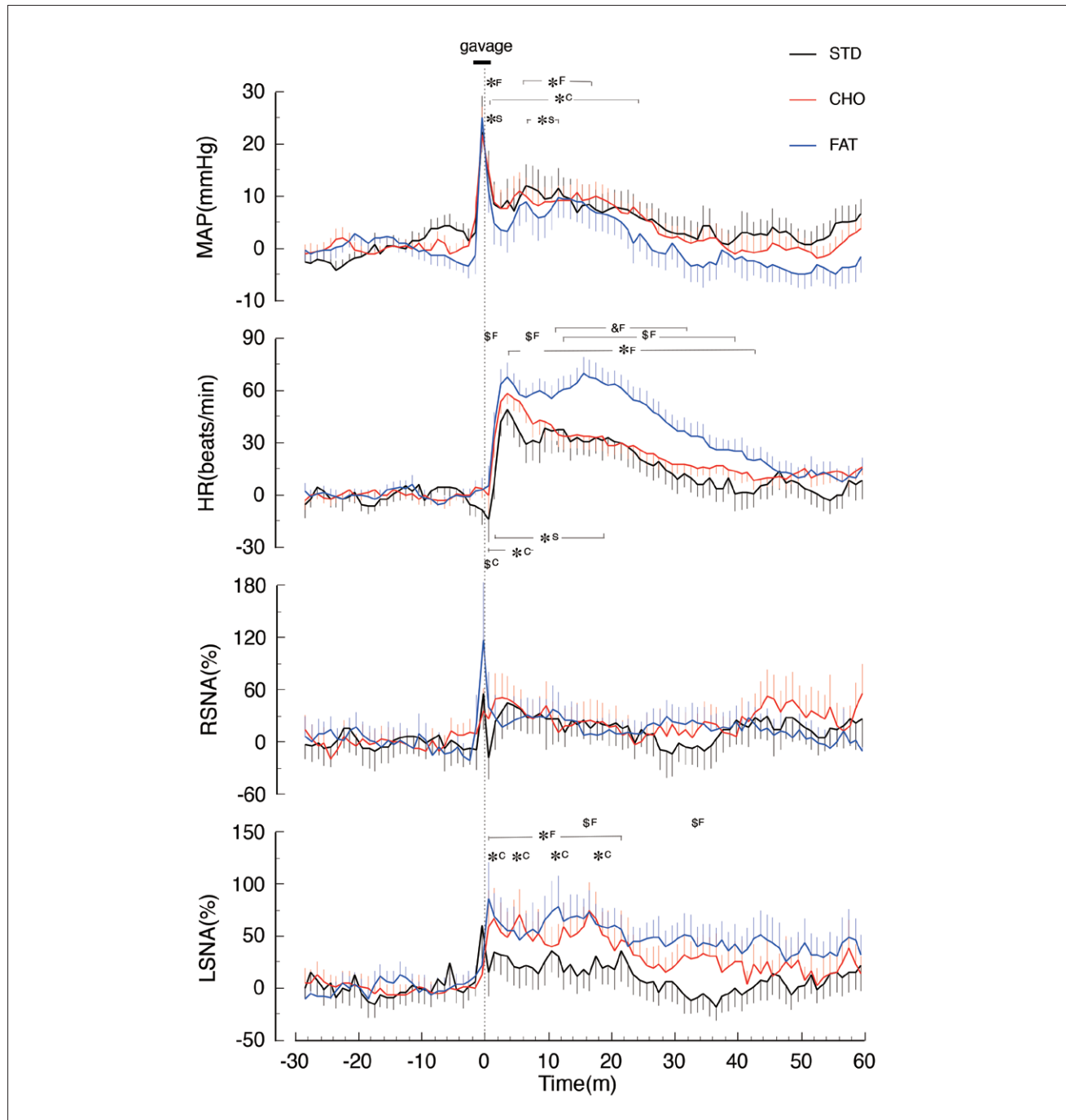


図 1A 標準食、糖溶液および油脂を胃内直接投与した前後の動脈圧 (MAP)、心拍数 (HR)、腎交感神経活動 (RSNA)、腰部交感神経活動 (LSNA) 経時変化
 STD: 標準食、CHO: 50% ショ糖液、FAT: 油脂をそれぞれ 1ml を胃内に直接投与 (gavage)
 実線は平均値を、縦線は標準誤差を示す。
 *S、*C、*F: 各群での投与前との群内比較
 \$C、\$F: STD 対 CHO と STD 対 FAT 間の群間比較
 &F: CHO 対 FAT 間の群間比較

ら投与後 60 分間の動脈圧 (MAP)、心拍数 (HR)、腎交感神経活動 (RSNA)、腰部交感神経活動 (LSNA)、脳波 θ パワー (θ power EEG)、横隔膜筋電図 (Diaphragm EMG)、頸部筋電図 (EMG) の経時変化を示したものである。動脈圧は、3 群ともに投与直後に約 20mmHg の一過性の急激な上昇が見られ、後に緩やかにコントロールレベルまで回復した。動脈圧は、STD 投与群では 12 分まで、CHO 群では 24 分まで、FAT 群では 17 分まで統計的に有意に高い値を示した。心拍数は、3 群ともに約 50 beats/min 以上に急激に上昇した。心拍数は、STD と CHO 群では約 20 分間コントロール期に比べ有意に高い

値を維持し、FAT 群では 42 分まで有意に高い値を維持した。腎交感神経活動は、3 群ともに投与時に一過性の上昇を示したが、3 群ともに統計的に有意な変化は見られなかった。腰部交感神経活動は、3 群ともに投与後一過性に上昇したが、STD 群では有意な増加は見られず、CHO 群では 2,5,6,12,17,18 分に、FAT 群では 21 分までコントロール期に比べ有意に高い値を示した。Diaphragm EMG は、3 群とも投与後約 5 分間のみ統計的に有意に高い値が見られた。 θ power EEG、EMG は、3 群とも統計的に有意な変化は見られなかった。

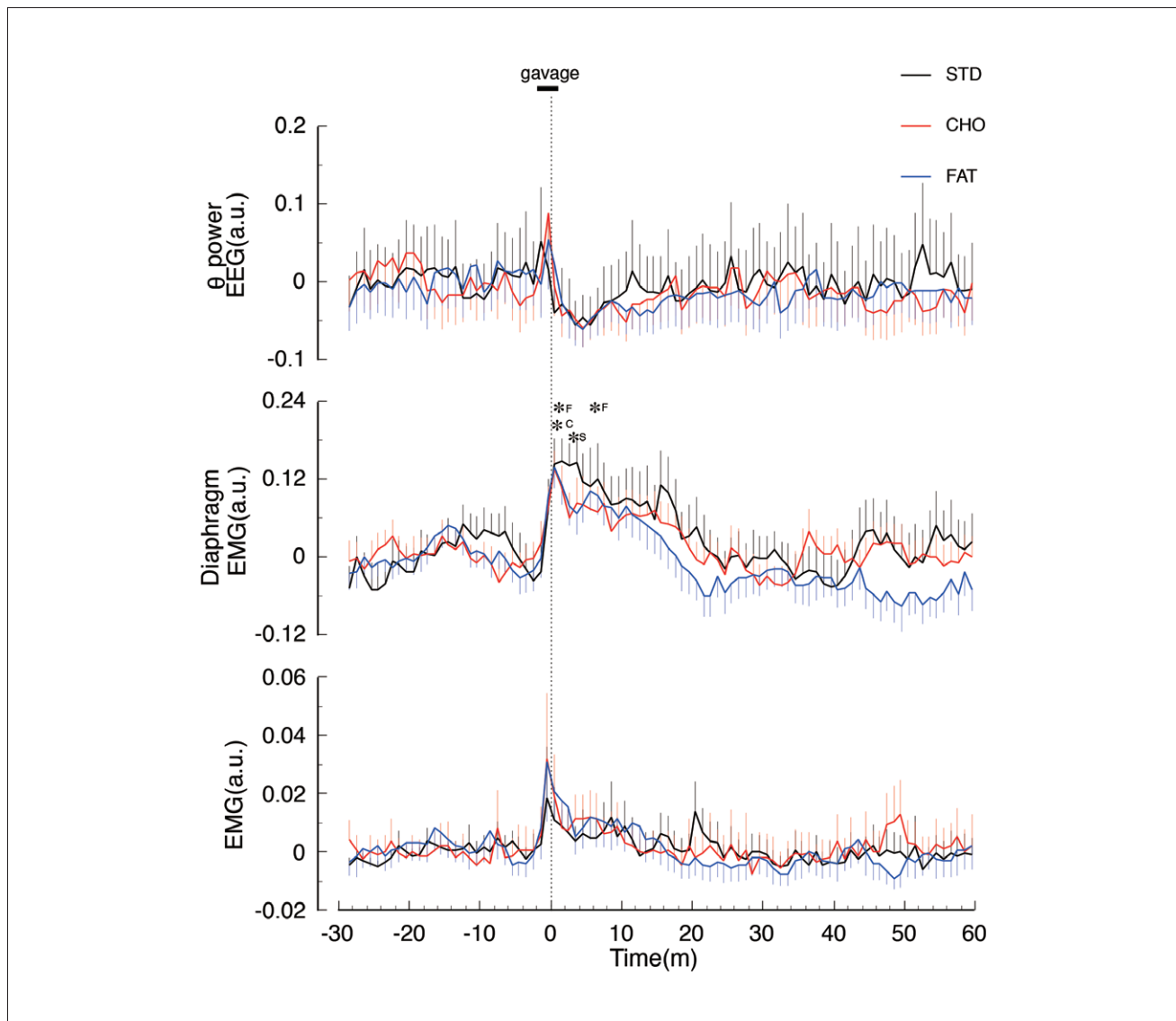


図 1B 標準食、糖溶液および油脂を胃内直接投与した前後の脳波 θ パワー (θ power EEG)、横隔膜筋電図 (Diaphragm EMG)、頸部筋電図 (EMG) の経時変化
シンボル等は図 1A と同じ。

標準食、糖溶液および油脂投与後の心拍数の行動別平均値

図2は、各試料の胃内投与後60分間に観察された行動を睡眠NREM期(NR)、覚醒安静期(Q)、歩行時(M)、毛繕い期(G)に分別し、その行動ごとの心拍数(HR)の平均値を示したものである。試料投与前のコントロール期では、各行動別心拍数は、睡眠NREM期から毛繕い期へと活動量が増加するにつれてそれぞれ、442、448、454、478 beats/minと増加した。FAT投与群では、睡眠NREM期から毛繕い期へと活動量が増すにつれて、476、491、496、499 beats/minとなり、いずれの行動時においてもコントロール期に比べて統計的に有意に高い値を示した。また、FAT投与群では、他の試料投与に比べても有意に高い、あるいは高い傾向を示した。CHO投与群では、コントロール期に比べていずれの行動時においても統計的に有意に高い値を示した。STD群では、コントロール期に比べると覚醒安静期と歩行時にのみ統計的に有意に高い値を示した。

考 察

栄養素の違いによる交感神経活動応答の変化

本研究では、どのような食事パターンが交感神経活動の亢進につながるかをラットを用いて検討した。また、摂食時の匂いや味覚といった感覚刺激が交感神経活動の応答に影響を及ぼさないようにするために試料を胃内に直接投与し、さらに胃内での伸展刺激を一定にする目的で同容量の試料を投与した。

その結果、胃内に試料を直接投与すると動脈圧、心拍数、腰部交感神経活動が増加するが、腎交感神経活動は変化しないことが示された。心拍数の増加は、心臓交感神経活動の増加あるいは心臓副交感神経活動の抑制が考えられるが、腰部交感神経活動が増加していることから心臓交感神経活動が増加したことが示唆される。また、腎交感神経活動に統計的な変化は見られなかった原因は不明であるが、栄養素の違いが交感神経活動の地域差を生じさせることが明らかとなった。

摂食により、交感神経活動を増加させることによりホルモン感受性リパーゼ活性を亢進させていることが示唆された。さらに食事組成を検討すると、油

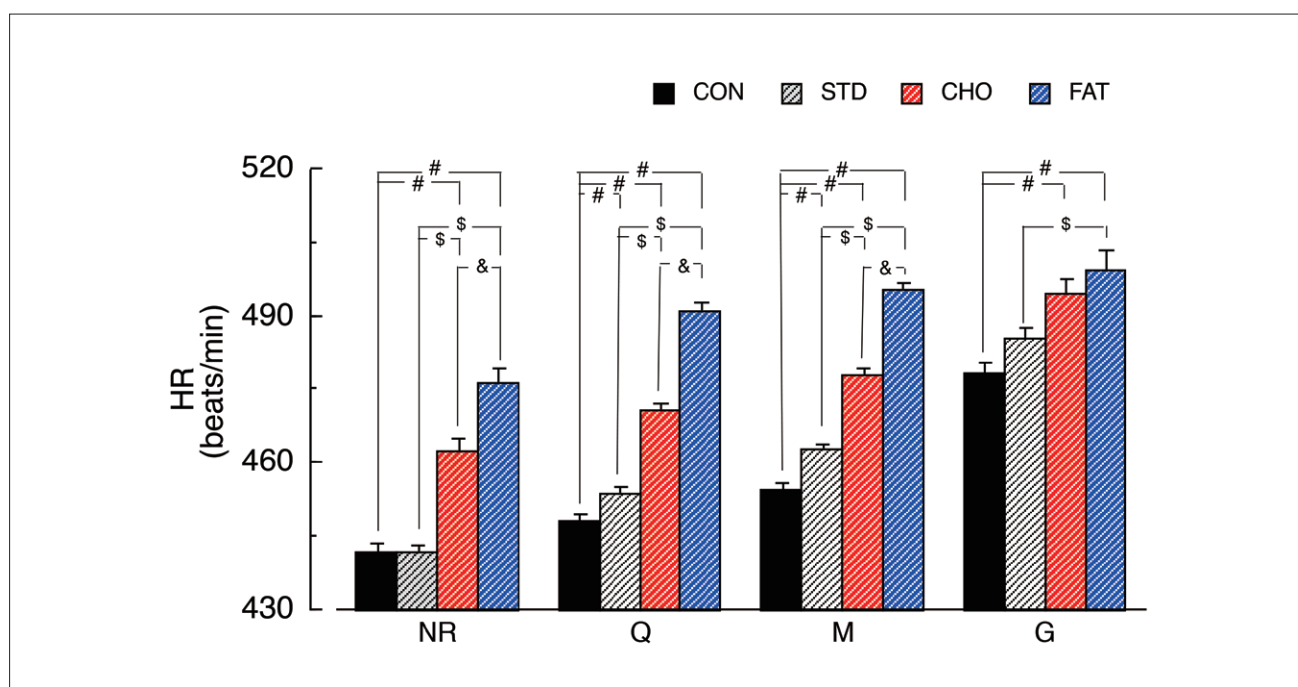


図2 標準食、糖溶液および油脂投与1時間後の心拍数の行動別平均値
CON：試料投与前の平均値、STD：標準食、CHO：50%ショ糖液、FAT：油脂をそれぞれ1mlを胃内直接投与後の平均値

脂（オリーブオイル）の摂取で、心拍数の増加と腰部交感神経活動の増加が他の試料よりも統計的に有意に高く持続性があった⁴⁾。頸部筋電図と横隔膜筋電図は、3群間に有意な差がないことから、FAT群の心拍数と腰部交感神経活動の顕著な増加は、活動量の増加によるものではなく、油脂によるものであると示唆される⁵⁾。また、図2の結果より、試料投与後60分間の行動別平均値の結果においても、身体活動量による心拍数の増加に加えて、油脂投与により加算的に増加することが明らかとなった。油脂摂取により、非活動期だけでなく活動期にも交感神経活動を亢進させて脂肪分解優位の状態になっている可能性がある⁶⁾。

油脂投与直後に腰部交感神経活動が亢進し脂肪分解を促進する

本実験で使用した油脂はオリーブオイルであり、オリーブオイルの主成分はオレイン酸である。本実験は、オレイン酸の胃内直接投与が腰部交感神経活動の反射的な上昇を引き起こすことを明らかにした。腰部交感神経は、下肢の筋肉および皮膚を支配している。交感神経活動の上昇は、ホルモン感受性リパーゼを介してトリグリセリドをグリセロールと脂肪酸に分解する。すなわち、貯蔵脂肪の分解を引き起こす。本実験は、筋肉および皮膚の脂肪量の計測を行っていないが、オレイン酸の胃内投与が交感神経活動を介して、筋肉および皮膚の脂肪分解を促進している可能性は高い⁷⁾。

腎交感神経活動が変化しない生理学的背景は不明であるが、一定であることの意義は大きい。腎交感神経活動は、レニン分泌、腎臓でのナトリウム排泄量、および腎血流量の調節を行っている。もし腎交感神経活動と腰部交感神経活動が同様に上昇したなら、レニン分泌が増加し、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系が活性化される。また、腎臓の尿細管でのナトリウム再吸収が増加する。これにより、血管収縮および体内ナトリウム含量の増加が起こり、高血圧発症の誘因になる可能性がある。腎交感神経活動が一定であることは、オレイン酸の摂取は高血

圧発症に積極的に関与しないことを示している。

食物をどのような順序で食べると貯蔵脂肪を減少させることができるか、という問いに対して、本研究結果により以下の助言が可能である。食事の最初にオリーブオイルが胃に入ると、神経性反射により腰部交感神経活動を増加させ、脂肪分解を促進する効果がある⁸⁾。

謝 辞

本研究は、公益財団法人 浦上食品・食文化振興財団の研究助成により遂行されました。また、本研究の遂行により研究室の立ち上げが容易になりました。財団ならびに関係者の皆様に心から感謝いたします。

参考文献

- 1) Hamada Y, Kashima H, Hayashi N. The Number of Chews and Meal Duration Affect Diet-Induced Thermogenesis and Splanchnic Circulation. *Obesity*, 2014; 22 (5): E62-E69.
- 2) 齊藤昌之。褐色脂肪組織でのエネルギー消費と食品成分による活性化。化学と生物 2012; Vol. 50, No.1
- 3) Misa Yoshimoto, Ikue Yoshida, Kenju Miki. Functional role of diverse changes in sympathetic nerve activity in regulating arterial pressure during REM sleep. *Sleep*. 2011; 34(8): 1093-1101.
- 4) Roger J. Grekin, Alan P. Vollmer, and Richard S. Pressor Effects of Portal Venous Oleate Infusion A Proposed Mechanism for Obesity Hypertension. *Hypertension*. 1995;26:193-198
- 5) Raffaele Marfella, Lorenita De Angelis, Francesco Nappo, Daniela Manzella, Mario Siniscalchi, Giuseppe Paolisso, Dario Giugliano. Elevated plasma fatty acid concentrations prolong cardiac repolarization in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(1):27-30.
- 6) 永井成美、坂根直樹、森谷敏夫。朝食欠食、マクロニュートリエントバランスが若年健常者の食後血糖値、満腹感、エネルギー消費量、および自律神経活動へ及ぼす影響。糖尿病 2005 48 巻 11 号
- 7) Konrad T, Stepniakowski, Theodore L, Goodfriend, Brent M. Fatty Acids Enhance Vascular α -Adrenergic Sensitivity. *Hypertension*. 1995;25:774-778
- 8) Itsuro Nagase, Shigeru Yoshida, Xavier Canas, Yukiko Irie, Kazuhiro Kimura, Toshihide Yoshida, Masayuki Saito. Up-regulation of uncoupling protein 3 by thyroid hormone, peroxisome proliferator-activated receptor ligands and 9-cis retinoic acid in L6 myotubes. *FEBS Letters*, 1999; 19;461(3):319-22.

Sympathetic nerve activity as an index for seeking anti-obesity meal patterns.

Misa YOSHIMOTO

*Department of Environmental Health, Life Science and Human Technology,
Nara Women's University*

Sympathetic nerve activity (SNA) is involved in lipolysis through the activation of hormone sensitive lipase. Activation of SNA can promote fat degradation, thus helping to prevent obesity. Food intake is known to result in increases in arterial pressure, heart rate, and SNA. However, little is known regarding the dependence on nutrients of such SNA responses to food intake. The aim of this study was to examine the responses of SNA to sucrose and oleic acid, and to discuss meal patterns causing an increase in SNA.

Wistar male rats were anesthetized for chronic implantation of electrodes for measuring electroencephalogram (EEG), electromyogram (EMG), diaphragm EMG, renal SNA (RSNA), and lumbar SNA (LSNA), as well as a catheter for measuring systemic arterial pressure (AP). Following surgery, rats were provided a recovery period of at least 3 days. On the day of the experiment, following a 30 min control period, rats were given either a normal diet solution (STD), 50% sucrose (CHO), or oleic acid (FAT) into the stomach by gavage, using an intubation cannula, after which the responses in the above parameters were observed over a 60 min period. The intra-gastric administration of STD, CHO, and FAT resulted in temporal increases in AP, RSNA, EEG, and diaphragm EMG, although no differences were observed in any of these responses between the STD, CHO, and FAT groups. Heart rate (HR) increased significantly immediately after the administration of STD, CHO, and FAT, and gradually recovered to pre-administration levels thereafter. HR increases were larger and more sustained in the FAT group, compared to the CHO and STD groups. LSNA increased significantly after CHO and FAT administration, while LSNA tended to exhibit a larger increase in the FAT group, compared to the CHO group.

These results clearly indicated that the magnitude and duration of the increase in LSNA was dependent on the nutrients given in the stomach. FAT administration resulted in a greater activation of LSNA and cardiac sympathetic nerve activity than CHO and STD administration. It is therefore likely that the intake of fat-rich food, including oleic acid, before the main dish could activate LSNA, thus promoting lipolysis.