

## 唾液アミラーゼがストレス時の食嗜好性の変化に及ぼす影響の検証

自然科学研究機構生理学研究所 中島 健一郎



### 【略歴】

2003年	3月	東京大学農学部卒業
2005年	3月	東京大学大学院農学生命科学研究科修士課程修了
2008年	3月	東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了
2008年	3月	博士（農学）の学位取得（東京大学）
2008年	4月	東京大学大学院農学生命科学研究科・学振特別研究員 PD
2009年	4月	東京大学大学院農学生命科学研究科・特任助教
2011年	3月	アメリカ国立衛生研究所・学振海外特別研究員
2013年	3月	アメリカ国立衛生研究所・研究員
2014年	7月	東京大学大学院農学生命科学研究科・特任助教
2017年	6月	生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門・准教授

### 研究の目的

多糖の1種であるデンプンはコメ・小麦などの穀物に豊富に含まれる主要栄養成分である。最近の研究から、デンプンの消化酵素である $\alpha$ -アミラーゼ（唾液アミラーゼ）の遺伝子コピー数や分泌量は人種間で異なり、食事において炭水化物の摂取量の多い日本人はその分泌量が他地域の人々より多いことがわかってきた。

また、ヒトに限らず様々な動物の唾液アミラーゼを比較した研究によるとオオカミなどヒトと離れて生活している動物では唾液アミラーゼ活性が低い（＝分泌量が少ない）のに対し、普段からヒトと共に生活し、炭水化物を含むエサを摂取する機会が多い近縁種のイヌではその活性が高い（＝分泌量が多い）ことがわかってきた(Pajic *et al.*, *eLife* 2019)。

これらの結果は $\alpha$ -アミラーゼの遺伝子コピー数や唾液中の酵素活性は食性（でんぷんの摂取頻度）に進化的に適応することで変化したことが強く示唆される。

一方、申請者の所属する研究室ではマウスを用いて脳による食嗜好性の調節メカニズムの研究を行っている。通常、マウスは高脂肪食と高炭水化物食の両方を同時に提示すると、脂肪食を炭水化物食よりも多く摂取する。しかし、1晩絶食させた後の再給餌時や社会的ストレス環境下に暴露した後には食物の好みが変化し、炭水化物の嗜好性が高まる。これはシフトワーカーなどストレスの高い仕事をしている人にしばしば見られる carbohydrate craving と類似の現象であると考えられる。

ヒトにおいてストレスと唾液アミラーゼには大変興味深い関係があり、ストレスによって唾液アミラーゼの分泌量が上昇することが多くの研究により知られている(Nater *et al.*, *Psychoneuroendocrinology* 2006 など)。しかし、この変化の生理的な役割はよくわかっていない。

そこで本研究では、マウスをモデルに、ストレスによる唾液アミラーゼの分泌量増加が炭水化物嗜好性を高める原因となるかどうかを検証するため実験を実施している。

### 主要栄養素の選択を司る中枢神経メカニズムの同定

申請者の所属する研究室では中枢神経系が味覚や栄養など食物の受容に重要な成分をどのように感知するかを研究しており、最近ではマウスをモデルとして用い、空腹になると食物を普段より美味しく感じさせる役割を担う神経ネットワークが脳の基底の視床下部アグーチ関連ペプチド産生神経(AgRP 神

経)を起点として存在することを明らかにした (Fu et al., *Nat. Commun.* 2019 図 A)。

また、絶食や社会的ストレス環境による高炭水化物の摂取が高まる現象が視床下部室傍核に存在し、ストレス反応を制御するコルチコトロピン放出ホルモン発現神経(CRH 神経)の活性化により引き起こされることを見出した(Okamoto et al., *Cell Rep.* 2018 図 A・B)。

そこで、CRH 神経の活動により炭水化物嗜好性が高まる際に、唾液アミラーゼの活性が強まることが重要かどうかを検証するために以下2つの実験を実施中である。

【1】神経活動を人工的に制御できる DREADD 法 (人工受容体を神経細胞に導入し、その活性化剤を投与することで、その神経の活動を抑制/活性化させる手法、図 C) の利用  
CRH 神経の活動を DREADD 法により人工的に阻害または活性化させることで、唾液アミラーゼの分泌量が変化するかを検証中である。

【2】唾液アミラーゼ阻害剤を用いた検証

空腹や社会的ストレスに伴う炭水化物嗜好性の高まりが唾液アミラーゼ阻害剤によって抑制できるかどうかを【1】と並行して実験中である。

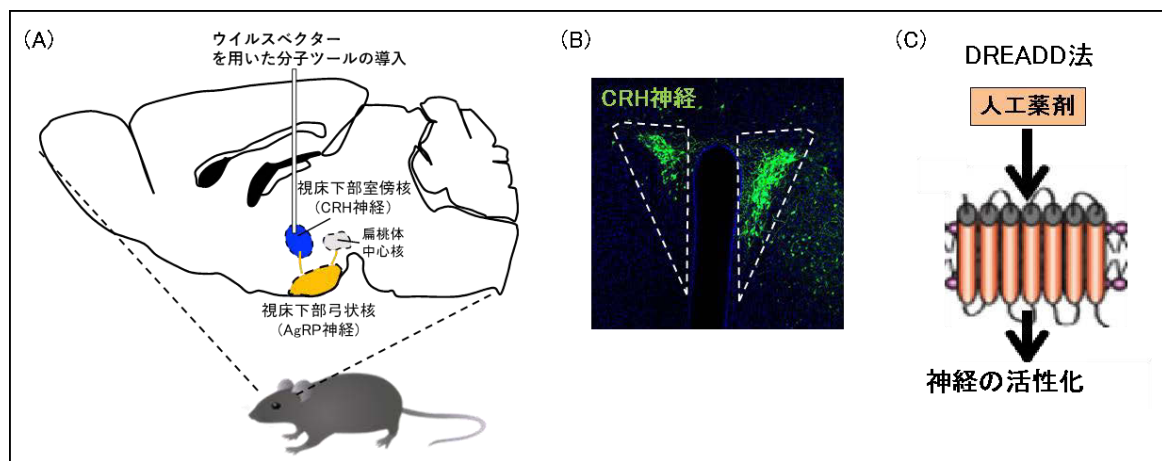


図 摂食調節に関わる視床下部神経とDREADD法による操作

## 今後の展望

ストレスによる食生活の悪化は肥満・糖尿病などメタボリックシンドロームのリスクファクターの1つである。本研究で唾液アミラーゼの食嗜好性への関与を検証することは、これら疾患の将来的な治療法の開発につながる可能性がある。現在、新型コロナウイルスの影響で実験の進捗が遅くならざる得ないものの、引き続き鋭意努力して研究を進展させたい。

## 謝辞

本研究に関して助言をいただいた自然科学研究機構生理学研究所 箕越 靖彦教授に感謝いたします。