

# マウスにおけるグルコースの摂食抑制作用に対する 絶食の影響

諸石真由<sup>1</sup>, 波多江崇<sup>2</sup>, 持田理恵<sup>1</sup>, 小川奈緒子・岸森理恵・田島みずほ<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>西九州大学大学院健康福祉学研究科, <sup>2</sup>西九州大学健康福祉学部健康栄養学科)

(平成15年10月23日受理)

Effects of Food Deprivation on Hypophagia Induced by Glucose Administration in mice

Mayu MOROISHI<sup>1</sup>, Takashi HATAE<sup>2</sup>, Rie MOCHIDA<sup>1</sup>,  
Naoko OGAWA<sup>2</sup>, Rie KISHIMORI<sup>2</sup> and Mizuho TASHIMA<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>*Graduate School of Health and Welfare Sciences, Nishikyushu University,*

<sup>2</sup>*Department of Health and Nutrition Sciences, Faculty of Health and Welfare Sciences, Nishikyushu University)*

(Accepted October 23, 2003)

## Abstract

We investigated the effect of starvation on the glucostatic mechanism involved in the regulation of feeding. An intraperitoneal injection of glucose resulted in significant suppression of feeding in mice deprived of food for 24 hours. Food deprivation for 48 hours reduced the glucose-induced inhibition of feeding, while starvation for 72 hours eliminated this inhibitory effect entirely. The peak rise in blood glucose was reduced, although not significantly, when glucose was injected in mice deprived of food for 48 hours. This reduction in peak blood glucose levels reached statistical significance when glucose was injected in mice deprived of food for 72 hours. These results indicate that the glucostatic mechanism of feeding regulation is attenuated by serious food deprivation.

**Key words** : glucose グルコース  
regulation of feeding 摂食調節  
food deprivation 絶食

## 1. はじめに

食欲は、具体的には空腹感として自覚され、食物摂取による満腹感によって消失する。摂取された食物は消化器系で消化・吸収され、血液中に取り込まれ、私たちの日常生活に必要なエネルギー源となる。1915年頃まで、胃の収縮によって空腹感が起こるとされ、食欲は内臓で調節されていると考えられていた。しかし、現在では、ほとんどの内臓神経を切断しても、摂食行動の誘発や停止にはなんの支障も起こらないということが知られており、胃の進展や収縮がその信号になっているとは考えにくい<sup>1)</sup>。

1940年の初め、視床下部の腹内側核 (ventromedial hypothalamus : VMH) を両側性に破壊すると、多食と著しい肥満が起こることが見出され<sup>2)</sup>、また、1950年の初め、外側視床下野 (lateral hypothalamic area : LHA) の両側性破壊で摂食量が減少し、放置すると動物は死に至ることが観察された<sup>3)</sup> ことから、この2つの領域は食欲の中核と考えられ、VMHは満腹中枢、LHAは摂食中枢と呼ばれている。さらに、VMHにはグルコース投与量に比例して活動が上昇するグルコース受容ニューロンが、また、LHAにはグルコース投与量に比例して活動が抑制されるグルコース感受性ニューロンが存在しており、血糖値の上昇が直接的な刺激となって、摂食行動を停止させることがわかっている<sup>4)</sup>。また、これらの他にも血糖値の上昇に伴う摂食調節の間接的な経路も存在していることが知られている。末梢における血糖値の上昇により分泌されたインスリンは、レプチンの分泌を促進させることが報告されている<sup>5)</sup>。レプチンとは、1994年に発見された末梢の白色脂肪細胞より産生・分泌されるホルモンで、その作用の1つに中枢神経系に働いて摂食抑制作用を有しているとされている<sup>6)</sup>。

しかし、現在のところ、血糖値を中心とした摂食調節機構において、絶食がどのように影響するかについては不明であり、神経性無食欲症や神経性大食症などの摂食に関係している疾病の治療法を開発するためにも、摂食行動のメカニズムの解明は重要である。そこで今回、血糖値上昇に伴う摂食行動停止に及ぼす、絶食の影響を検討した。

## 2. 実験方法

### 2. 1 実験動物

実験には、8週齢のddy系雄性マウス(九動)を用いた。動物は、金属五連ケージで飼育し、水と市販固形餌(CE-2, 日本クレア)は自由に摂取できるようにした。飼育は明暗12時間(点灯8:00~20:00)周期で、室温23±2℃の動物実験室で行った。

また、全ての実験は、西九州大学動物実験指針に従って行った。

### 2. 2 グルコース投与による摂食量への影響

マウスを3群に分け、それぞれ摂食量測定開始前に24時間、48時間、72時間絶食させた。絶食の間、水は自由に摂取させて用いた。絶食後、摂食測定開始15分前に、2g/kg body weight (bw) になるように20%グルコースを0.1ml/10g bwの割合で、胃の物理的刺激による摂食への影響を避ける目的で腹腔内投与した。摂食量の測定はマウス用代謝ケージ内で行い、摂食開始後120分間の総摂食量を測定した。対照群には、生理食塩水0.1ml/10g bwの割合で、腹腔内投与した。

### 2. 3 グルコース投与による血糖値への影響

マウスを3群に分け、それぞれ摂食量測定開始前に24時間、48時間、72時間絶食させた。絶食の間、水は自由に摂取させた。2g/kg bwになるように20%グルコースを0.1ml/10g bwの割合で腹腔内投与し、グルコース投与直前、グルコース投与後15分、30分、60分、120分にマウス尾静脈より採血し血糖値を測定した。血糖値の測定には、簡易血糖測定器「アキュチェックコンフォート」(ロシュ・ダイアグノスティックス社) および血糖測定試験紙「アドバンテージテストストリップS」(ロシュ・ダイアグノスティックス社) を用いた<sup>7, 8)</sup>。

### 2. 4 統計学的処理

摂食量は体重30gあたりに換算した後、平均値±標準誤差で示した。また、血糖上昇値はグルコース投与直前の血糖値に対する各時間帯の血糖値の差を、平均値±標準誤差で示した。有意差の検定にはUnpaired student's t-testを用いた。

## 3. 実験結果

### 3. 1 グルコース投与による摂食量への影響

24時間絶食したマウスの対照群において、120分間の総摂食量は0.9±0.1g/30g bwであった (Fig.1A)。

また、48時間絶食したマウスの対照群では、1.0±0.1g/30g b.w. (Fig.1B)、72時間絶食したマウスの対照群では、1.1±0.1g/30g b.w.と絶食時間が長くなるとともに総摂食量は増加傾向を示した (Fig.1C)。

24時間絶食後のマウスへグルコースを投与すると、対照群と比較して、総摂食量は有意に減少した (Fig.1A)。これを「グルコースによる摂食抑制作用」と呼ぶことにする。48時間絶食後のマウスへグルコースを投与すると、対照群と比較して有意ではないものの、総摂食量に減少傾向が見られた (Fig.1B)。72時間絶食後のマウスへグルコースを投与しても、対照群と比較して総摂食量に差は見られなかった (Fig.1C)。

### 3. 2 グルコース投与による血糖値への影響

24時間絶食後のマウスにおいて、グルコース投与による120分間の血糖値は、グルコース投与後15分から上昇が見られ、投与後30分で最大値192.8±9.1mg/dlを示し、

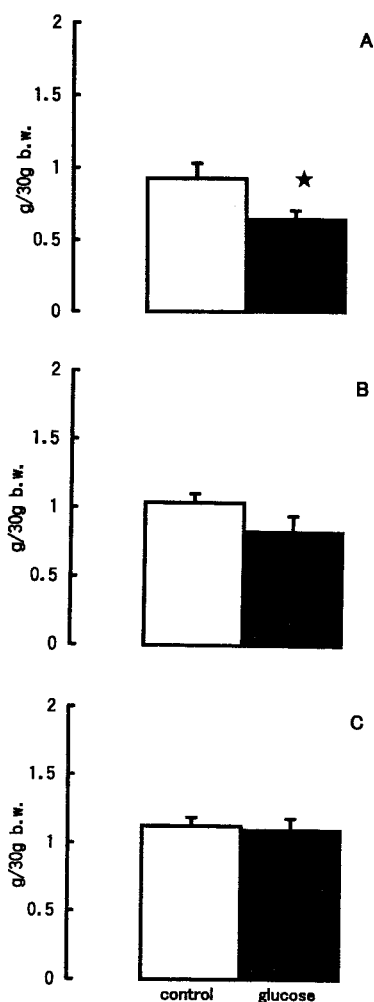


Fig.1 Total food intake of 24 (A), 48 (B) or 72 (C) hours food deprived mice following the intraperitoneal injection of glucose or saline. Data were presented as means  $\pm$  S.E.M (n=10).  
★Difference from saline controls,  $p < 0.05$ .

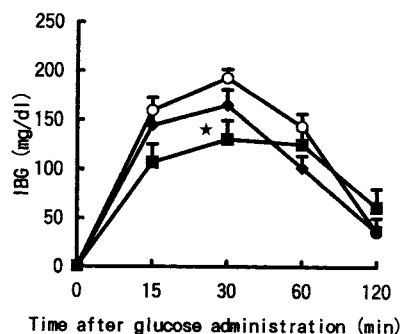


Fig.2 Incremental blood glucose (IBG) of 24 (○), 48 (◆) or 72 (■) hours food deprived mice following the intraperitoneal injection of glucose. Data were presented as means  $\pm$  S.E.M (n=10).  
★Difference from food deprivation for 24-hours group,  $p < 0.05$ .

投与後120分においても $58.7 \pm 8.7$ mg/dlと高値を示した (Fig.2)。48時間絶食後のマウスにおいて、グルコース投与による120分間の血糖値は、投与後30分で最大値 $148.7 \pm 15.7$ mg/dlを示し、24時間絶食後のマウスと比較して低値を示した (Fig.2)。72時間絶食後のマウスにおいて、グルコース投与による120分間の血糖値は、投与後30分で最大値 $130.6 \pm 19.1$ mg/dlを示し、24時間絶食後のマウスと比較して有意に低値を示した (Fig.2)。

#### 4. 考察

今回、マウスを用いてグルコース投与による摂食抑制作用に与える絶食の影響を検討した。

今回の実験では、24時間絶食後のマウスへグルコースを腹腔内投与することにより、対照群と比較して120分間の総摂食量が有意に減少した。この結果は、ニワトリの第三脳室内にグルコースを投与した実験において、絶食していないニワトリの摂食量が対照群と比較して有意に減少し、24時間絶食したニワトリでは消失するという報告<sup>9)</sup>と異なっている。この理由として、実験に用いた動物の種差、あるいは、グルコースの投与部位の違いなどによるものと推測されるが、詳細については、今後、更なる検討が必要である。

次に、48時間絶食後のマウスへグルコースを投与すると、対照群と比較して有意ではないものの摂食量の減少傾向が見られ、72時間絶食後のマウスへグルコースを投与すると、グルコースによる摂食抑制作用が消失した。この理由の1つとして、長期の絶食によってグルコース投与による血糖値に変化が起こっている可能性が考えられる。そこで、24時間絶食、48時間絶食および72時間絶食後のマウスへグルコースを投与し、投与後120分間の血糖値の変化を測定した。その結果、48時間絶食後のマウスへのグルコース投与による血糖値は、24時間絶食後のマウスと比較して、有意ではないものの、全ての時間帯において低値を示した。72時間絶食後のマウスへのグルコース投与による血糖値は、24時間絶食後のマウスと比較して血糖値は、グルコース投与後30分で、有意に低値であった。この理由の1つとして、5日間絶食したラットの小腸におけるグルコース輸送担体のタンパク量が低下したという報告<sup>10)</sup>があることから、長期の絶食がグルコースの吸収能を低下させ、血糖値上昇を抑制したためであると考えられる。このことが、絶食時間が長くなると共に、グルコースによる摂食抑制作用が減弱した原因の1つである可能性が示唆された。

以上のことから、グルコースによる摂食抑制作用が、長期の絶食により消失することが認められた。この原因の1つとして、長期の絶食が血糖値の上昇を抑えたためであると考えられる。

## 5. 参考文献

- 1) 大村 裕, 坂田利家 : ブレインサイエンスシリーズ  
⑨脳と食欲, 第1版, 東京, 2, (1996) (共立出版)
- 2) Hetherington AW, Ranson SW : Hypothalamus  
lesion and adiposity in the rat. *Anat. Rec.*, 78,  
149 (1940)
- 3) Anand BK, Brobeck JR : Hypothalamic control of  
food intake in rats and cats. *Yale J. Biol. Med.*,  
24, 123 (1951)
- 4) 大村 裕, 山辺和俊 : 食欲のメカニズム. *臨床栄養*,  
61, 121 (1982)
- 5) Valarie AB, Daniela M, Mary JZ, Simeon IT,  
Samuel WC : Insulin Stimulates Both Leptin  
Secretion and Production by Rat White Adipose  
Tissue. *Endocrinology*, 138, 4463 (1997)
- 6) 新見道男, 佐藤 誠, 横手亮二, 高原二郎, 河西浩  
一 : レプチン脳室内投与により誘導されるラット脳  
内c-fos発現. *医学のあゆみ*, 184, 245 (1998)
- 7) 瀧本順三郎, 遠藤佐夫, 嶋田昌司, 山本慶和, 松尾  
収二 : 簡易血糖測定器アキュチェックコンフォートの  
検討. *医学と薬学*, 48, 993 (2002)
- 8) 長尾宗彦, 中道恒雄, 上野洋 : 血糖測定試験紙アド  
バンテージテストストリップSの簡易血糖測定器ア  
ドバンテージにおける有用性の検討. *医学と薬学*,  
42, 837 (1999)
- 9) Robinzon B, Snapir N : Intraventricular Glucose  
Administration Inhibits Feeding in Satiated but  
not in 24 Hours Food Deprived Cocks.  
*PHARMACOL BIOCHEM BEHAV.*, 19, 929 (1983)
- 10) 川端博秋, 今井康行, 小宇田智子, 小松原芳樹, 齊  
藤桃実 : ラット小腸における糖輸送担体 (GLUT 2)  
の遺伝子発現に及ぼす絶食・再摂食の影響。  
*明治大学農学部研究報告*, 122, 25 (2000)