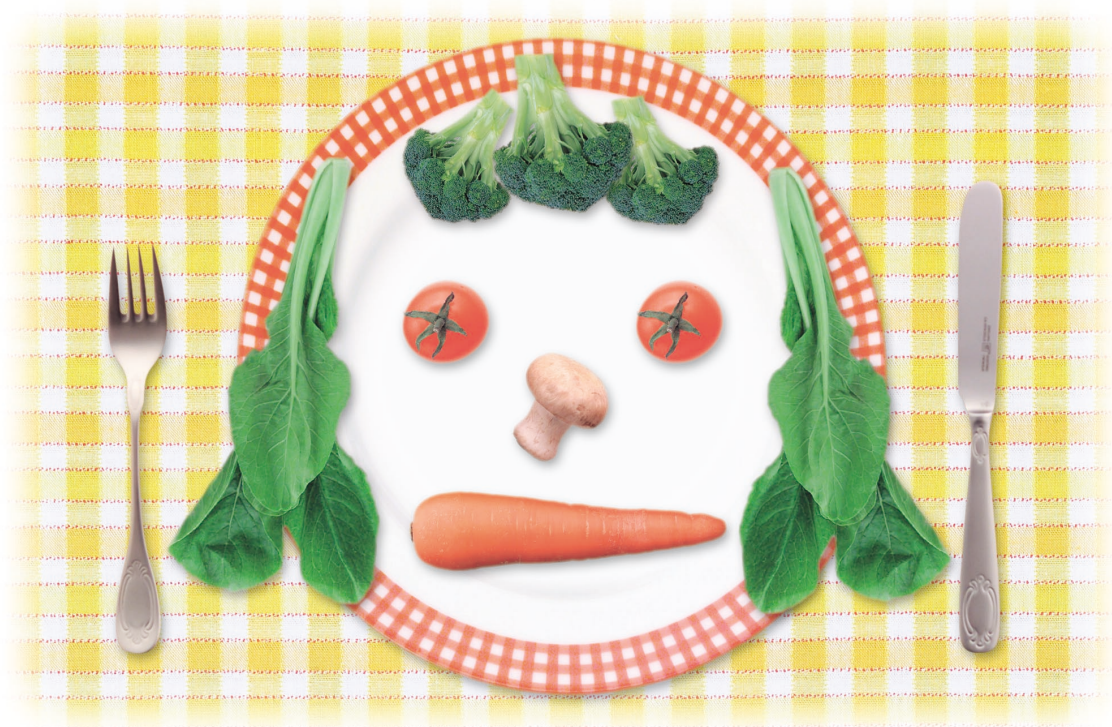




目次

巻頭言	2
国立健康・栄養研究所は、栄養士活動のブレーン	押野 栄司
研究プロジェクト紹介	3
栄養素の新規生理機能の検索：ビタミンD.....	山内 淳
健康・栄養研究雑感	4
「食事調査」をめぐって	吉池 信男
研究成果紹介	5
α -トコトリエノールの非抗酸化性誘導体 (6-O-carboxypropyl- α -tocotrienol) は 肺癌細胞に対して抗がん活性を示す	矢野 友啓
鉄欠乏性貧血患者の血液中ヘム生合成の異常と 微量元素の変動	近藤 雅雄
日本人男性における日本酒換算週13合程度以上の飲酒は 血圧の上昇度に強く関与する	由田 克士
消化管ホルモン・グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) による エネルギー消費	大坂 寿雅

※本ニュースレターは当研究所のホームページ (URL: <http://www.nih.go.jp/eiken/index.html>) でも公開しています。
インターネットによる定期的な配信をご希望の方は、ホームページよりお申し込み下さい。

地方に働く栄養士から見ると、国立健康・栄養研究所の研究やその成果は、これまで遠くに感じておりました。

しかし、今回の「日本人の食事摂取基準（2005年版）」でのエネルギー必要量の検討にあたり、二重標識水法を用い日本人のエネルギー消費量を実測された研究成果をはじめ同書の各栄養素等の説明の後に掲載されている参考文献からも、これまでと異なり数万にも及ぶ文献レビューをされたことがうかがえ、まさに「科学的根拠に基づく人間栄養学」の実践を見る思いです。

また、この春には、都道府県の栄養行政担当者を対象に「日本人の食事摂取基準（2005年版）の活用について―特定給食施設等における食事計画のあり方と行政支援を中心として―」との公開セミナーを主催され、引き続き、日本栄養士会と共催で全国各地においても研修の場を持たれ、担当の先生方は土日を返上して、その周知徹底を図られています。

特に、食事摂取基準の活用法では、理論に基づき、示された数値にとらわれることなく現場の管理栄養士が、対象者へのアセスメントの結果を根拠に、自らの裁量で食事を計画・提供するという新たな概念を取り入れたことは、私たち現場で働く栄養士にとって大きな励みであり、管理栄養士の技術を評価していただいたことに嬉しさとともに責任の重さを感じています。

また、私たち栄養士が日ごろ栄養指導をしているときに、よくサプリメントについて聞かれることがあります。マスコミ等によりあふれるばかりの健康情報・サプリメント情報が流れる中で、どこに科学的根拠のあるのか、即答できないことが多々あります。そんな時、研究所のホームページの「健康食品」の安全性・有効性情報を開いて確認をさせていただいています。

マスコミは一時に数千万人に情報を提供できますが、栄養士は個々人にしか回答することができず、そのことに空しさもあります。

しかし、栄養士に聞けば適切に応えてくれるという実績を積み重ねていくことも大切だと思います。むく鳥通信は、海外の研究情報や調査研究時の文献検索にも活用させていただいています。

健康・栄養に関する基礎研究のみならず時代性を踏まえた生活習慣病対策、特に健康フロンティア戦略に科学的知見を積み上げたいとされる渡邊新理事長の抱負は、健康・栄養ニュースによって知ることができ、健康増進と臨床栄養の2分野を重視した取り組みを展開されることに大いに期待をしています。

これら最近の研究所の活動は、創立当時の佐伯矩先生の時代性を踏まえた「科学を実践活動に」、「実践活動を科学する」そんな想いを感じさせていただいています。

今や、国立健康・栄養研究所の存在は、私たち栄養士にとって、かつてより本当に近くに感ずるようになり、私たちを支えてくれるかけがえないものと実感しています。

特に、地方に働く栄養士にとって、研究所のホームページや健康・栄養ニュースは、大きな拠りどころとなっております。

国立健康・栄養研究所が、科学的根拠に基づく栄養士活動を支え続けていただくことを切に願うものです。



研究プロジェクト紹介

栄養素の新規生理機能の検索：ビタミンD

食品表示分析・規格研究部 山内 淳

私たちは、栄養素の機能について研究しています。今回は私たちが行っている脂溶性ビタミンの一種であるビタミンDの新規生理機能の解析について紹介します。

体内のビタミンDは皮膚における紫外線照射、あるいは食事に含まれる前駆物質を出発原料とします。これらの前駆物質は、様々な過程を経て最終的に肝臓と腎臓で水酸化されて、活性型ビタミンD（以下VDとします）になります。VDは標的となる細胞にたどりつくと、細胞膜を通過して、細胞内にある核内VD受容体（核内VDR）に結合します。このVD-核内VDR複合体は細胞核にある染色体（ゲノム）DNAの特定の場所に結合して、遺伝子発現を調節します。これはVDの“ゲノミック”作用と呼ばれています。VDの生理作用に関する研究は膨大で、その多くがゲノミック作用で説明できることに異論の余地はありません。しかし一方で、VDには“ノン（non-）ゲノミック”作用も知られています。これは文字どおり遺伝子発現を介さない作用をさします。VDが標的となる細胞膜上の受容体（膜VDR）に結合して、細胞内の複数のリン酸化酵素タンパク質を活性化させるため、細胞内情報伝達が迅速で、VD作用が比較的早くみられることが特徴です（図1）。実験的には、培養細胞を使った場合VDを添加して数秒から数分で効果が現れます。ゲノミックな作用発現にはタンパク質合成を必要としますから、同様な実験系を使って多少なくとも数時間程度必要です。この現象は古くから知られていましたが、膜VDRの正体が不明なためノンゲノミックなVD作用メカニズムは未だ明らかにされていません。

そこで私たちは、分子生物学の手法を使ってこの膜VDRを同定しようと試みています。詳細は省

きますが、VDに応答してある種のリン酸化酵素タンパク質を活性化させる細胞株を得ています¹⁾（図2）。詳しく解析することで、膜VDRの正体を明らかにする事が出来るのではないかと考えています。さて、膜VDRを介したノンゲノミック作用は何のためにあるのでしょうか。前に述べたようにVDの生理作用はゲノミック作用でその多くが説明できますが、私たちはゲノミック作用とノンゲノミック作用は協同して働いているのではないかと考えています。VDの生理作用で最も重要なのが小腸からのカルシウム吸収促進作用ですのでこれを例に挙げます。カルシウムは小腸で吸収されますがVDのゲノミック作用によって、細胞内にカルシウムを導入するカルシウムチャンネル、細胞内カルシウム輸送をつかさどるカルシウム結合タンパク質などの遺伝子発現が増大することで吸収量が増えると考えられています。しかし実際にはこれらの遺伝子発現よりも先にカルシウム吸収が起こり始めるという現象も知られています。私たちはVD添加後早い時期にはノンゲノミック作用、後になってゲノミック作用が追いかけてくることでカルシウム吸収が促進されているのではないかと考えています（図1）。これはあくまでも仮説ですので、証明するには先ず膜VDRの性状を明らかにする必要があります。

最近、膜VDRIは、実は核内VDRと同じ分子ではないかとの報告がなされました。VDのゲノミック-ノンゲノミックの関係は謎が深まりそうです。

1) Yamauchi, J. The establishment of a HeLa cell demonstrating rapid mitogen activated protein kinase phosphorylation in response to 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ by stable transfection of chick skeletal muscle cDNA library. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, in press.

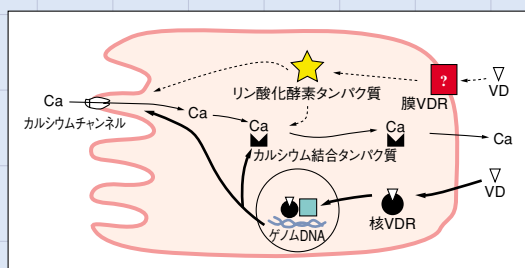


図1 小腸からのカルシウム吸収とビタミンD作用のモデル図。太い実線矢印はVDのゲノミック作用を、点線矢印はVDのノンゲノミック作用を示す。

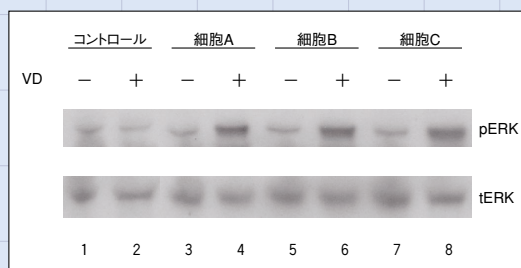


図2 それぞれの細胞にVDを添加1分後に細胞を回収して、ERKリン酸化特異的抗体（pERK）あるいはトータル（tERK）抗体を用いて検出した。

「食事調査」をめぐって

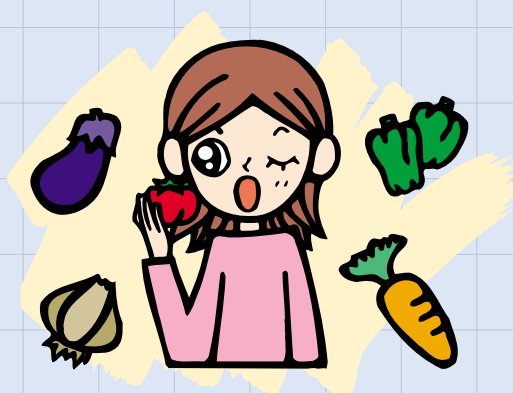
健康・栄養調査研究部 吉池 信男

人々の食生活や栄養をより良いものにするための実地活動において、「栄養アセスメント」の重要性がことさら強調されるようになってきている。栄養アセスメントにはさまざまな対象及びアプローチの仕方があるが、対人サービスにおいては目の前の個人が、また公衆衛生においては地域の人たち等が、「何をどれだけ食べているのか」を定量的に把握・評価する「食事調査」は、一連のアセスメントの“スタート”としてたいへん重要なものである。これまでも、多くの実践や研究の場で、管理栄養士等を中心とした多くの専門家が「食事調査」を行ってきた。約60年の歴史を誇る国民（健康・）栄養調査もしかりである。

習慣的な栄養素等の摂取量と疾病との関係を明らかにすることを目的とした「栄養疫学」においては、大規模集団に対しても実施可能な自己記入式の調査票（特に、食物摂取頻度調査票；Food Frequency Questionnaire）の開発が各国で進められてきた。わが国でも、この分野における研究の進展は近年著しい。一方、ある特定の日（多くは前日）に「何をどれだけ食べたか」を個々の食品単位で詳細に把握する、記録法や思い出し法といった調査については、調査を行う（面接、確認、コードづけ、データ処理、解釈等）側に様々なスキルが要求される。どれほどのことが必要とされるかは、実際にやってみないと決してわからないだろう。そして、このようなスキルは、テキスト（教科書）に簡単に収められ、短時間で教えることのできるようなものではない。医学部の教育においては、丁度「内科診断学」に相当するようなものだろう。

さて、私たちの研究所では、国民（健康・）栄養調査で行われる「食事調査」（注：この調査においては「栄養摂取状況調査」と呼ばれる）について、特に最近5、6年間、細かな手法等の開発や調査員のスキルの向上に関する検討を行ってきた。その中で、実際に調査を担当される方々のご協力・ご意見をいただきながら、現場でのプレテスト等を繰り返してきた。そのことにより、“実地での感覚”から離れてしまい、“研究者の理屈”になりはしていないかを、常に心がけるようにしている。

「食事調査」に関する研究や手法の開発、スキルの向上、管理栄養士養成課程における学生教育等、まだまだやるべき事は多そうである。特に、教育という点では、管理栄養士の養成課程においても、十分な教育・訓練が行われていない施設もあるように聞く。さて、実際に患者を診た経験のない者が「内科診断学」の講義を行うことは無い。「食事調査」についても、実際に多くの経験を持つ管理栄養士等が中心となって、その領域の研究や教育が大きく発展することを期待している。研究所においても、実地の管理栄養士等と連携・共同しながら、さらにこの領域の研究を進めていきたい。



研究成果 紹介

このコーナーでは、当研究所の研究者が行った研究成果の一部を、わかりやすく紹介していきます。なお、当研究所のホームページ (<http://www.nih.go.jp/eiken/index.html>) 内のマンスリーレポートのコーナーで、研究成果や活動の紹介をしていますので、そちらもご参照下さい。

α -トコトリエノールの非抗酸化性誘導体 (6-O-carboxypropyl- α -tocotrienol) は 肺癌細胞に対して抗がん活性を示す

食品表示分析規格研究部 矢野 友啓

一般的に α -トコフェロールに代表されるビタミンE類は脂溶性抗酸化物質としてよく知られており、その抗酸化作用により生活習慣病の発症リスクを低下させることが報告されてきました。癌についても、疫学的調査や動物実験の結果から、おおむねビタミンE類もいくつかの癌の発症リスクを低下させることが報告されていましたが、一部では、ビタミンEが抗酸化作用を発揮した際に生じたビタミンEラジカルが発癌を促進するという可能性が指摘されていました。また、細胞培養系を用いた検討では、 α -トコフェロールそのものではなくて、 α -トコフェロールの抗酸化性を示す部分をエステル結合でブロックしたいくつかの誘導体に癌細胞増殖抑制作用があることが報告されていました。これらのことから、ビタミンEの抗がん活性は非抗酸化部分の構造に起因していることが推測されます。

ビタミンE類の中では、一般的にトコフェロール類よりトコトリエノール類の方が強い抗がん活性を持っていることが知られています。このトコトリエノール類の持つ強い抗がん活性は、トコフェロール類とトコトリエノール類の持つ側鎖の違いに起因していると推測されています。すなわち、トコフェロール類の側鎖は飽和結合のみで構成されるphtyl基で、トコトリエノール類の側鎖は一部不飽和結合を含んだfarnesyl基で、このfarnesyl基を介してトコトリエノール類はコレステロール生合成を抑制し、発癌遺伝子の1群であるRasファミリーの機能を不活性化することにより、最終的に癌細胞の増殖抑制を引き起こすことが示されました。しかしながら、トコトリエノール類はトコフェロール類以上に強い抗酸化作用を有しており、生体内で不安定で、生体内で持続して抗がん活性を発揮する可能性は少ないとされています。そこで、私たちは α -トコトリエノールの抗酸化性を示す部

分をエーテル結合でブロックした安定な新規エーテル誘導体6-O-carboxypropyl- α -tocotrienolを合成し、Ras遺伝子に変異を持った悪性度の高い肺癌細胞を用いて、この誘導体の持つ抗がん活性を α -トコトリエノールの持つ抗がん活性と比較しました。

その結果、 α -トコトリエノールのエーテル誘導体は α -トコトリエノールや α -トコフェロールのエーテル誘導体が細胞増殖抑制効果を示さない薬理的濃度で強い細胞増殖抑制効果を示す一方で、この濃度でいくつかの非腫瘍性細胞に対してほとんど細胞毒性は認められませんでした。従って、この α -トコトリエノールのエーテル誘導体は癌細胞に比較的選択的に働く、安全性が高い抗がん物質と推測されます。また、この細胞増殖抑制作用を詳しく解析したところ、エーテル誘導体はRasファミリー分子を不活性化することにより、その下流に位置する生存・増殖シグナル伝達系を阻害し、細胞周期をG1期に止めると同時に、アポトーシスを引き起こすことが明らかとなりました。さらに、このエーテル結合の分解性をいくつかの酵素系を用いて検討したところ、分解は認められず、この誘導体が生体内で安定であることが確認されました。以上の結果から、 α -tocotrienolの抗酸化部分をブロックする事により、生体内で安定して α -tocotrienolの非抗酸化性の構造に起因した抗がん活性が発揮されることが示されました。

出典：Yano Y, Satoh H, Fukumoto K, Kumadaki I, Ichikawa T, Yamada K, Hagiwara K, Yano T. Induction of cytotoxicity in human lung adenocarcinoma cells by 6-O-carboxypropyl- α -carboxypropyl- α -tocotrienol, a redox-silent derivative of α -tocotrienol. Int J Cancer 115(5): 839-846, 2005

鉄欠乏性貧血患者の血液中ヘム合成の異常と微量元素の変動

応用栄養学研究部 近藤 雅雄

鉄欠乏状態は地球上で最も頻度の高い栄養障害であり、WHOは世界人口の約80%に相当する40～50億人が鉄欠乏状態と推定しています。また、約20億人が貧血の症状を持っていますが、その原因は主として鉄欠乏状態です。鉄欠乏状態は発展途上国のみならず先進諸国においても非常にポピュラーな疾患で、とくに、幼児、妊娠適齢期の女性、および高齢者に認められます。この原因として、発展途上国では栄養障害が、先進諸国ではバランスの取れていない食事が指摘されています。

生体内の鉄はプロトポルフィリンとキレートしたヘム(heme)として、酸素の運搬・貯蔵、薬物代謝、エネルギーの生産、細胞間情報連絡、活性酸素の除去など生命維持に不可欠な生化学的反応に関与しているため、鉄欠乏状態は全身疲労、イライラした症状、抑うつ気分、頭痛、体力と作業能率の低下、感染抵抗力低下、蒼白、脱毛、脆弱爪など全身の症状が認められます。また、鉄欠乏状態が長期に持続すると重篤となり、赤血球の生成が低下し、鉄欠乏性貧血症となります。

したがって、鉄欠乏に関しては人類の健康に関与する重要な問題であることから、鉄欠乏の診断、治療および発症機序に関する多くの国際的研究があります。しかし、鉄以外のミネラルの動態に関する研究は殆どありません。

そこで、血液検査によって診断された鉄欠乏性貧血患者12例について、鉄欠乏性貧血症の指標として注目されている亜鉛結合プロトポルフィリン(zinc-protoporphyrin, ZP)量およびヘム合成に関与するδ-アミノレブリン酸脱水酵素(ALAD)およびプロポフィリノーゲン脱アミノ酵素(PBGD)の両酵

素活性を筆者らが新規開発した方法にて測定した結果、すべてが健常者に比して有意に高値を示しました(表1)。これらの理由はヘム合成酵素の基質である鉄が不足するためにヘムが生産されず、その結果ヘム減少によるde-repression機構によってこれら諸酵素活性が上昇するものと推測されます。いずれにしても、とくにZPは鉄欠乏性貧血症の診断指標として有用であり、国外の先進国では鉄欠乏性貧血症の診断を目的とした簡易な自動測定機器が開発されています。

一方、このような典型的な鉄欠乏性貧血患者の血液中の各種微量元素濃度を誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)によって分析した結果(図1)、鉄欠乏性貧血症ではK, Mn, Fe, Se, Rbが対照値に対して有意に減少していました。これと逆に、Mo, Baの平均値が、各々3倍および6倍高値でした。これらの結果についてはこれまでに報告がなく、鉄欠乏性貧血症の発症、予防および治療に際して重要な知見であり、鉄欠乏性貧血症では鉄の減少によって他の多くの元素の濃度に影響を与えることがわかりました。たとえば、Kの減少は生体内のミネラルバランスなどに、また、Mn, Seの欠乏は生体内の酸化ストレスなどに、各々影響を与えることから、鉄欠乏性貧血症の予防および治療には鉄以外にこれらミネラルの補給も必要です。今後、鉄欠乏の予防および治療に関しては、体内のミネラルバランスの重要性が議論されるでしょう。

出典: Iron deficiency anemia: elements and heme biosynthetic system in blood: Kondo M, Miyamoto M, Aiba N, Mori M, Urata G: Porphyrins; 14(2): 99-104, 2005

表1 鉄欠乏性貧血患者の血液生化学データ (Mean ±SD, *p<0.05, **p<0.01)

	健常者 (15例)	Range	鉄欠乏性貧血患者 (12例)	Range
ヘマトクリット値(%)	38.2 ± 3	34.1 ~ 43	30.8 ± 4.98**	20.3 ~ 38
ヘモグロビン量(g/dl)	13.5 ± 2.54	12.0 ~ 16	9.8 ± 0.28**	9.4 ~ 10.1
コプロポルフィリン量(μg/dl)	1.65 ± 0.56	0.71 ~ 2.93	4.83 ± 2.95**	2.25 ~ 10.9
遊離プロトポルフィリン量(FP, μg/dl)	13.3 ± 15.1	2.7 ~ 46.5	76.4 ± 149.9	7.9 ~ 518.9
亜鉛プロトポルフィリン量(ZP, μg/dl)	64.3 ± 23.0	34.1 ~ 116.6	180.1 ± 133.8**	30.4 ~ 518.6
ZP/FP	9.06 ± 5.03	1.65 ~ 18.15	5.46 ± 2.52	0.99 ~ 8.34
総ポルフィリン量(μg/dl)	79.2 ± 35.4	38.8 ~ 164.9	261.3 ± 239.7*	40.6 ~ 796.4
ALAD activity(μmolPBG/miRBC)	2.20 ± 0.46	1.56 ~ 2.86	3.83 ± 0.82**	2.54 ~ 4.78
PBGD activity(nmolURO/miRBC)	28.2 ± 6.2	19.9 ~ 38.0	35.0 ± 6.30*	22.4 ~ 45.0

ALAD, δ-aminolevulinic acid dehydratase; PBGD, uroporphobilinogen deaminase; RBC, 赤血球; URO, uroporphyrinogen

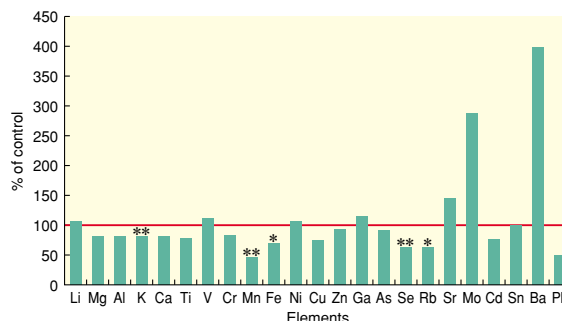


図1 鉄欠乏性貧血患者の血液中の元素濃度 (健常者の血液中の各元素濃度を100%として表示した) *p<0.05, **p<0.01

日本人男性における日本酒換算週13合程度以上の飲酒は 血圧の上昇度に強く関与する

健康・栄養調査研究部 由田 克士

高血圧は循環器疾患発症の最も重要な危険因子の一つであり、その予防対策は重要な課題となっています。高血圧は日常の生活習慣と深く関わっており、多量飲酒との関連についても多くの報告があります。しかし、飲酒と血圧に関する疫学研究の多くは横断研究や短期介入研究であり、長期にわたる縦断研究は少ないのが現状です。さらに縦断研究の多くは高血圧の発症をエンドポイントとしたもので、正常範囲内を含めた長期の血圧の上昇度を指標とした追跡研究は国際的にも殆ど存在しません。そこで、近年開発された多変量解析法である Generalized Estimated Equation法（GEE法）を用い、大規模な成人男性集団を対象に飲酒量がベースラインの血圧およびその後7年間にわたる長期の血圧の上昇度とどのような関連を示すのかを検討してみました。

対象は国内のある企業に勤務する20歳から59歳の男性3,900人とし、1994年から2001年までの7年間の血圧値を毎年追跡しました。ベースライン調査においては職業要因（職種、交替勤務の有無、労働時間、作業強度、精神的負荷等）、生活習慣要因（食習慣、主な食品群の摂取頻度、飲酒・喫煙習慣、日常生活の身体活動量等）について詳しい調査を行いました。血圧測定は、全従業員に対し毎年定期検診時に実施されました。分析においては、2001年まで7年間の収縮期血圧および拡張期血圧測定値の変化、すなわち年当たり血圧上昇の勾配を目的変量として解析しました。この際、他の交絡要因（職業要因、生活習慣要因）の影響を除外して解析するため、GEE法による解析を行いました。

収縮期血圧においては、週当たり300g以上の純アルコール摂取者群は非摂取者群に比べ、年齢と体重を調整した場合、ベースライン値で5.21mmHg高値を示し、年当たりの血圧変化においても0.44mmHgの上昇を示しました。これは7年間では3.08mmHg大きい血圧上昇となります。さらに職業要因と生活習慣要因を加えて調整した場合でも、ベースライン値で4.97mmHg高値を示し、年当たりの血圧変化

においては0.33mmHgの大きな上昇を示しました。また、ベースラインの収縮期血圧は純アルコール摂取量が週200g以上でも著しい上昇を示していました。

拡張期血圧においては、週当たり300g以上の純アルコール摂取者群は非摂取者群に比べ、年齢と体重を調整した場合、ベースライン値で4.16mmHg高値を示し、年当たりの血圧変化でも0.19mmHgの上昇傾向を示しました。

この結果日本人の男性集団において純アルコールで週300g以上の飲酒習慣がベースラインの血圧値はもとより、その後長期にわたる血圧上昇度に対しても強く関与することが明らかとなりました。また、この関連は追跡中の体重増加や飲酒に伴う様々な食習慣・職業要因を多変量解析で調整しても認められました。わが国で一般的に用いられる量で現すと、純アルコール週300g以上の摂取は日本酒換算週13合程度以上の飲酒となります。従来、高血圧と関連する飲酒量は1日2～3合以上（週14～21合以上）とされていまして、それより少ない飲酒量でも長期の血圧の上昇度が高まるといえるでしょう。一方、ベースラインの血圧値は純アルコールで週200g以上（日本酒換算週8.7合以上）の飲酒でも明らかな上昇を示していました。

集団レベルでは、僅か数mmHgの血圧分布の変化によって、虚血性心疾患や脳血管疾患等の発症者数が大幅に変動することが指摘されています。このため、正常範囲内を含めた集団全体の血圧平均値を少しでも低い方向に移動させる対策が必要です。若年期からの適正な飲酒量の普及啓発とその実践が重要と考えられ、今回の結果は今後の高血圧予防対策の立案において重要な根拠を与えるものと思われます。

出典：Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Soyama Y, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H : Relationship of alcohol consumption to 7-year blood pressure change in Japanese men. J Hypertens. 23 : 1485-1490, 2005

消化管ホルモン・グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) によるエネルギー消費

栄養所要量研究部 大坂 寿雅

私たちが食物を摂取したあとには消化や吸収を助けたり、吸収された栄養素を体内で処理するために様々なホルモンが分泌されます。その一つに食べたものが小腸や大腸に入ってくることが刺激となって腸の粘膜細胞から分泌されるグルカゴン様ペプチド1 (glucagon-like peptide-1; GLP-1) というホルモンがあります。

GLP-1には膵臓に働きかけてインスリンの分泌を促す作用があります。インスリンは吸収された糖などの栄養素を細胞内に取り込ませる作用がありますので、これはGLP-1が「これから栄養が全身に行き渡るから膵臓はインスリンを分泌して栄養を処理して」と知らせる作用と理解されます。また、胃に働きかけて胃の内容物を腸に送り出すことを抑制します。この働きは「腸は今に入ってきている食べ物の消化・吸収にいそがしいので胃の中の食べ物はしばらくそこに留めて待っていて」と胃に知らせる意味をもつと考えられます。この他に注目される作用としては食欲を抑制する作用があります。つまり、「腸には食べ物がいっぱいあるから食べなくていいよ」ということを脳に知らせる満腹物質としての働きもあります。

さて、私たちが食事をとる大きな意義の一つには体に必要なエネルギー源（カロリー）を取り入れることが挙げられます。そして、摂食後に分泌されて満腹物質として作用するホルモンの多くにはエネルギー代謝にも影響することが分かっています。そこで、ヒトや動物にGLP-1を注射してエネルギー代謝を調べた研究がこれまでにいくつか報告されてます。しかし、ヒトにGLP-1を注射したところエネルギー消費が増えたという報告がある一方で、GLP-1の注射によって食事後におきていたエネルギー消費が小さくなったという一見反対の報告もあります。

私たちは麻酔をしたラットを用いてGLP-1によってエネルギー消費がどのような影響を受けるか、もし影響があるのならば、それはどのような機構でおきるのかを調べようと思いました。麻酔ラットを用いたのは、GLP-1によって摂食などの行動変化がおきるとそれ自体がエネルギー消費に影響するので、そのような二次的な影響を避けるためということがひとつの理由です。また、覚醒状態では使用できな

い薬物や外科的処置を行うことができますので、GLP-1作用の生理機構を細かく調べることができるからです。

ウレタンで麻酔をしたラットの静脈内にGLP-1を投与するとエネルギー消費が増えることはすぐに分かりました。この作用は摂食抑制をおこすとされているGLP-1量の十分の一でもエネルギー代謝を基礎代謝率の20%増しにして、体温が0.2-0.3℃上昇しました。満腹物質であるGLP-1がエネルギー消費を促進することは「お腹の中にエネルギー源が入ってきたので、細胞内にあるエネルギー源は少し燃やして肥満にならないようにしましょう」という意義があると考えられます。

この反応の生理機構を明らかにするために、自律神経系の伝達阻害薬やアドレナリン受容体を妨げる薬を投与したり、外科的にいくつかの臓器を取り去るといった処置をしたラットでGLP-1の作用を調べました。その結果、交感神経系と副腎髄質を介してアドレナリン受容体に作用する反応が関係していることが分かりました。

交感神経や副腎髄質は脳がコントロールしています。そこでGLP-1によるエネルギー消費反応には脳が関係しているのは明らかなので、脳のどの部分が関係しているのかについて脳を部分的に切除する手術を行って影響を調べてみました。その結果、自律機能の上位中枢とされている視床下部は関係なく、生命維持の実行中枢である下位脳幹部がGLP-1によるエネルギー消費反応を処理していることが分かりました。

「満腹感・空腹感」という感覚とか判断は脳が行っていますが、その元となるシグナルは血液中の栄養素であったり、消化管から分泌されるホルモンです。GLP-1を含めたこれらのシグナルは無意識のうちに消化・吸収やエネルギー消費を調節する働きもしています。

出典：Osaka T, Endo M, Yamakawa M, Inoue S: Energy expenditure by intravenous administration of glucagon-like peptide-1 mediated by the lower brainstem and sympathoadrenal system. *Peptides*. 26: 1623-1631, 2005