

総説特集：おいしさのシグナルと肥満（ダイエット）の科学 - 3

おいしさに関わる味のシグナル調節系と肥満*

重村 憲徳¹・中村 由紀^{1,2}・吉田 竜介¹・二ノ宮裕三¹ **

(¹九州大学大学院歯学研究院口腔機能解析学分野・²小児口腔医学分野)

筆者らは味覚の遺伝子を追求する過程で、糖尿病マウスの味覚感受性を調べることになり、その結果として、偶然、脂肪細胞から分泌される飽食ホルモンのレプチンが味細胞に働き、甘味を特異的に抑制することを発見した¹⁾。このシステムはヒトにも存在するものと推定され、ヒトの健常者では甘味閾値は体脂肪量（蓄積エネルギー）に比例する血中レプチン濃度に同調した概日リズムをしめす。不規則な食事や肥満者にこのリズムの変調がみられることから、エネルギーセンサーとしての甘味感受性細胞からの情報はエネルギーホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしているものと思われる。

キーワード：甘味感受性、エネルギーセンサー、レプチン、概日リズム、肥満

はじめに

ヒトをはじめとして多くの動物が甘味を嗜好する（英語では sweet tooth と表現される）ことはよく知られている。これは糖や糖原性アミノ酸など甘味物質の多くが動物にとって欠かせないエネルギー源であり、動物がそのエネルギー源の推定に甘味情報を利用していることに由来すると考えられている。体内では血中グルコースが生体のエネルギー状態を反映しており、摂食中枢や満腹中枢に働き最適な行動を引き起こす。近年、筆者らは、脂肪細胞から分泌され、脂肪貯蔵量と比例した血中濃度を示す飽食ホルモン・レプチンが、味細胞にも働き、その血中濃度の上昇により甘味感受性が低下することを発見した¹⁾。すなわち、甘味受容細胞は外界のエネルギー源を甘味受容体で感知するが、その感度を体内の貯蔵エネルギー量（レプチン）により変化させ、生体内外のエネルギーセンサーとして働いている可能性がある。つまり、エネルギーホメオスタシスの維持には、食欲中枢の存在する中枢神経系だけではなく、末梢味覚器からの情報も大きな役割を果たしているものと思われる。レプチンやその受容体の異

常はマウスを肥満に導くことが知られている²⁾。本稿ではその甘味感受性と肥満との関連について、我々が行ってきたマウス味細胞、神経、行動レベルの実験、ヒトを用いた官能テストによる研究を中心に概説する。

1. マウス第4染色体味覚関連遺伝子群の発見

我々は1980年代より味覚の受容機構解明のため、遺伝解析を行い、1984年マウス第4染色体にグルマリン感受性甘味受容体候補遺伝子 *dpa*、L-プロリンの甘味受容に関与する遺伝子 *psr* をマップした³⁾。その後約10年後、同染色体には、サッカリン嗜好に関与する *Sac* 遺伝子もマップされ⁴⁾、この遺伝子は現在は甘味受容体コンポーネントの一つの T1R3 を支配していることが確定している。周辺には T1R3 とヘテロダイマーをつくり甘味受容体として機能する T1R2 や、うま味受容体として機能する T1R1 の遺伝子が存在することも後に、判明した。当時、我々は、第4染色体には他にも甘味応答性

*Received May 31, 2006; Accepted June 20, 2006

Functional roles of taste signals on regulation of food intake

**Noritsugu Shigemura¹, Yuki Nakamura^{1,2}, Ryusuke Yoshida¹ and Yuzo Ninomiya¹, ¹Section of Oral Neuroscience,

²Pediatric Dentistry, Graduate School of Dental Science, Kyushu University; nino@dent.kyushu-u.ac.jp,

Fax:+81-92-642-6311

に関与する遺伝子群が存在しているのではないかと考え、*dpa* 遺伝子の近傍に座位する *db* 遺伝子に注目した。*db* 遺伝子の欠損系である *db/db* マウスは、ランゲルハンス島の形態変化を伴うインスリン非依存型肥満糖尿病 (NIDDM) のモデルマウスであり、高インスリン血症、高血糖症、摂食亢進症、肥満を特徴とするが、糖尿病発症前に、ランゲルハンス島B細胞がグルコース高感受性を示すことも明らかにされていた⁴⁾。したがって、味細胞においてもその糖高感受性がみられる可能性があった。

そこで、この *db* 遺伝子の味覚感受性への関与について検討するために、*db* 遺伝子の変異系である C57BL/KsJ-*db/db* マウスの各種甘味物質に対する嗜好度を調べた。その結果、予想どおり *db/db* マウスは正常マウスと比べ、シュークロースなどの各種糖やサッカリンに対する嗜好度が有意に高いことが明らかになった。次に、舌の前 2/3 に存在する茸状乳頭の味蕾を支配する鼓索神経について、各種甘味物質に対する応答を記録したところ、糖やサッカリン以外にも L-アラニン、グリシン、D-トリプトファンなどに対する応答も有意に増大しており、閾値も低いことが分かった。この神経応答の増大は生後 7-9 日でも認められ、ストレプトゾシン投与により人為的に作った糖尿病マウスでは認められないことから、甘味応答の増大は病的により二次的に引き起こされたものではなく、*db* 遺伝子の作用により誘導されたものと推定された⁵⁾。

2. 肥満遺伝子産物レプチンの登場

1994 年、遺伝的に過食で肥満を発症するマウスに、正常マウスの血液を輸血すると肥満マウスの食欲が低下することをヒントにして肥満遺伝子 *ob* がクローニングされ、その遺伝子産物であるレプチンが発見された⁶⁾。レプチンは脂肪細胞などから分泌され中枢神経系に直接作用するホルモンで、視床下部のレプチン受容体を介して強力な摂食抑制作用とエネルギー代謝促進作用（体温の上昇、運動量や酸素消費量の増加、交感神経活動の亢進）を發揮し、肥満の進展を制御することが知られている。すなわち、レプチンは末梢の栄養状態を中枢に伝達して体脂肪量を一定に保つフィードバックループを形成しているのである。また、レプチン受容体は中枢神経系のみならず、脂肪細胞自身、骨格筋、肝臓、

脾臓などのエネルギー代謝調節臓器にも広く発現し、レプチンは末梢からも糖や脂質を代謝調節していることが明らかになっている。このレプチンの発見に続いて、1995 年 *db* 遺伝子がそのレプチン受容体をコードすること、*db/db* マウスはそのレプチン受容体に変異があり、細胞内伝達に働く細胞内のドメインが欠損していることが明らかにされた⁷⁾。したがって、*db/db* マウスで明らかになっていた甘味感受性と嗜好性の増大にレプチンが関与する可能性が浮上してきた。

3. レプチンによる味覚応答の変化

そこで、正常近交系マウス (C57BL と BALB/c) を用い、レプチン腹腔内投与による血漿レプチン濃度の変化と味応答を測定した。投与前のレプチン濃度は両系統ともに 3.5 ng/ml 前後の値を、24 時間絶食マウスで 2.5 ng/ml 前後の値を示し、100 ng/g 体重のリコンビナントレプチンを腹腔内投与すると、30 分後で 6-15.0 ng/ml まで上昇した。同じ条件のもとで、各種味物質に対する鼓索、舌咽神経（舌の後部 1/3 の有郭および葉状乳頭にある味蕾を支配する）の応答を記録したところ、シュークロースやサッカリンなど甘味物質に対する応答は、いずれも投与 10 分後に対照の 70% にまで減少した。その甘味応答の抑制は、少なくとも 1 時間以上持続した。他の味物質に対する応答には有意の変化は認められなかったことから、甘味応答に特異な抑制であることが示唆された。

次に、東京医科歯科大学杉本久美子教授グループとの共同研究で、BALB マウスの有郭および葉状乳頭から味細胞を単離し、パッチクランプ法により脱分極電圧パルスを加えたときのホールセル電流を測定した。細胞灌流液をレプチン 5-500 ng/ml 含有液で置換すると、多くの細胞で外向き電流 (K^+ 電流) が有意に増大した¹⁾。また、これらの細胞はサッカリン刺激により外向き K^+ 電流が減少した。このようにレプチンは甘味物質に応答する一部の味細胞で K^+ 電流を活性化し、細胞を過分極させ、味刺激に対する応答を弱める可能性が示唆された。

味細胞は味刺激を受容し、活動電位を発生する。我々は甘味刺激により活動電位を発生する味細胞においてレプチンの効果を調べた。実験では味物質を受容する受容膜側と体内環境の影響を受ける基底外

側膜側を個別に刺激し、味細胞の活動電位を記録した。この結果、一部の味細胞では、受容膜側へのサッカリン刺激により活動電位頻度が増加するが、その応答は基底外側膜側へのレプチン投与により抑制され、リンガー液に戻すと回復した（図1）。このレプチンによる甘味応答の減少は、記録した甘味受容味細胞の約50%に認められた。このように、レプチンは一部の味細胞の甘味刺激により生じる活動電位頻度を減少させ、それを支配する味神経の活動電位頻度を減じると考えられる。

4. 味細胞におけるレプチン受容体の発現

レプチン受容体(Ob-R)はクラスIサイトカイン受

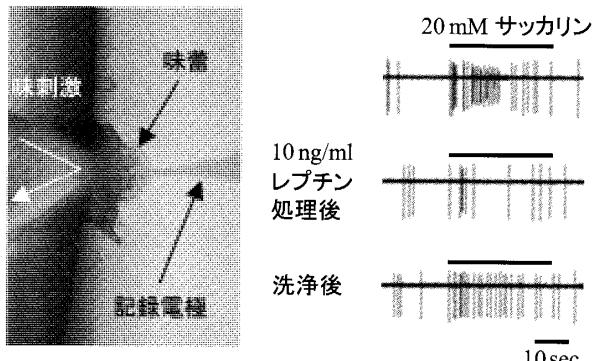


図1 甘味応答味細胞におけるレプチンの効果。

容体ファミリーのメンバーであり、マウスでは少なくとも5つのスプライシングバリエント(Ob-Ra-e)が報告されている。この中でOb-Rbはその細胞内領域にシグナル伝達因子と結合する領域(box2, box3モチーフ)をもつことから、機能的なレプチン受容体と考えられている。db/dbマウスではこの領域が欠損していることが明らかとなっている。そこで、味細胞におけるレプチンによる甘味抑制効果をさらに詳細に解明するために、Ob-Ra-eの発現をRT-PCRで解析した結果、Ob-Rbのみが味細胞特異的に発現するgustducinと同様に、味蕾を含む茸状と有郭乳頭に発現しており、味蕾を含まない舌上皮組織にはほとんど発現していないかった⁸⁾。またin situ hybridizationを用いてOb-Rbの解析を行った結果、茸状乳頭と有郭乳頭のいくつかの味細胞に発現しており、味蕾を含まない舌上皮細胞には発現していないかった⁹⁾。以上のことから、味細胞ではOb-Rbがレプチン効果に関与している可能性が示唆された。

5. レプチンによる甘味受容細胞応答抑制のモデル

図2にレプチンの甘味受容、細胞内情報伝達修飾のモデルを示す。食物内に含まれる甘味物質が味細胞受容膜にある甘味受容体(T1R2/T1R3)に結合す

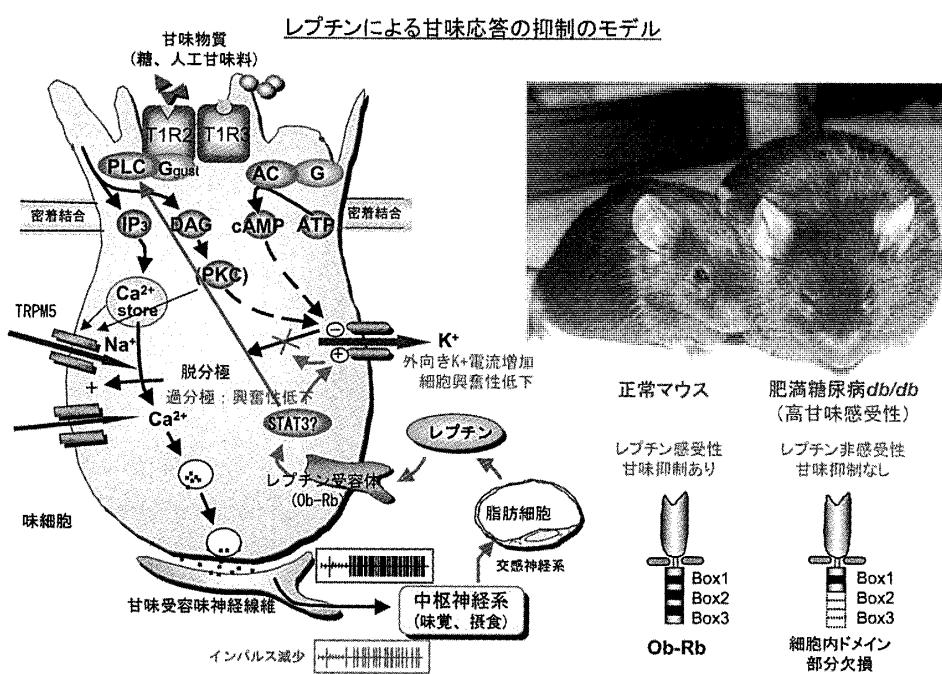


図2 味細胞におけるレプチン甘味抑制機構のモデル（文献2より改変引用）。

ると、フォスフォリパーゼ C (PLC β 2)を活性化し、IP₃あるいはジアシルグリセロール (DAG) 濃度を増加させ、IP₃は小胞体の受容体(IP₃R3)を介して Ca²⁺を放出させ、TRPM5 チャネルを活性化し、細胞内に Na⁺を流入させる。DAG は味細胞基底外側膜にある K⁺チャンネルを阻害し、K⁺の流出を抑制する。それらにより細胞内は脱分極し、Ca²⁺チャンネルを介して細胞外の Ca²⁺が流入し、それにより神経伝達物質の放出が起こると考えられている。一方、甘味受容によりアデニル酸シクラーゼが活性化され cAMP 濃度を上昇させ、K⁺チャンネルを阻害する経路も推定されている。また、細胞外の Ca²⁺の流入は不要であるとの説もあり、まだ詳細は不明である。シナプスに放出された神経伝達物質 (ATP が有力候補になっている) は味神経の受容体に認識され、神経に活動電位が発生し、甘味情報は脳に伝えられる。脂肪細胞から放出されたレプチンは、血液を介して味細胞に到達する。味細胞のレプチン受容体に結合すると、おそらくフォスフォリパーゼ C に直接はたらくか、あるいは別の経路を経ていざれにしても最終的に K⁺チャンネルに働き、K⁺の流出を促進する。この K⁺の流出は細胞の興奮性を抑制し、結果としては甘味刺激により伝えられる神経の活動を抑制する。レプチン濃度が上昇するとその伝えられる味の強さが徐々に減少し、また、逆に、レプチン濃度が下がれば甘味刺激に対する応答は増加することが推定される。db/db マウスの血中レプチン濃度は通常著しく高い (~90 ng/ml) しかし、db/db マウスはレプチン受容体の細胞内ドメインに欠陥があることから、レプチン情報は細胞内に伝達されず、K⁺チャンネル活性化によるフィードバック抑制系は機能しないために甘味応答が相対的に大きくなることが推定される。

6. 甘味物質による頭相インスリン分泌を介した摂食調節

甘味はインスリンの分泌を誘導して空腹感を増大させ摂食量の増加を引き起こすことが報告されている。これは頭相インスリン分泌(cephalic-phase insulin release: CPIR)と呼ばれ、摂食開始後ただち (1-4 分後) に神経系を介して起こり、その後の消化吸収をより円滑にする予備的応答であると考えられている¹⁰⁾。ヒトにおいても非糖のアスパルテーム

甘味溶液によって空腹感が増強され、また、サッカリン入りヨーグルトはプレーンヨーグルトに比べて摂取量とエネルギー摂取の増加を誘導するという報告もあり^{11, 12)}、通常、食べはじめの血糖値の低い段階でおこる頭相インスリン分泌は食欲の増大をもたらすものと考えられている。

ラットにおいて CPIR のピークはサッカリンの濃度上昇に伴って増加する。それゆえレプチン濃度上昇による甘味感受性の低下は CPIR を減少させ、結果として食欲減退が生じることが考えられる。食事後半の血糖値が上昇した時点では、インスリンは摂食を終了させる飽食因子として機能する¹³⁾。グルコースとインスリンの脳室内投与は脳内の味覚ニューロンの甘味感受性を特異的に抑制することが知られている^{14, 15)}。味細胞においては、グルコースやインスリンの甘味抑制効果は確認されていないので、今のところレプチンのみが働いていることになる。

7. 摂食調節（短期と長期システム）におけるレプチンの甘味感受性への関与

摂食調節とエネルギーバランス調整は短期と長期システムにおおまかに分けることができる^{16, 17)}。短期システムは一日の摂食を制御しており、血漿グルコースやインスリン、コレシストキニンなどのホルモンは空腹、満腹感に影響を与えて摂食様式を変化させることができる¹⁸⁾。長期システムは摂食量の調整やエネルギー消費のバランスをとり、週の単位で体のエネルギー貯蔵量を制御している。レプチンはその発見当初、マウスの中枢、末梢へ反復投与することで、摂食量と体重の減少が認められ、短期的にも働く飽食因子であると報告されていたが^{19, 20)}、この効果を得るには多量のレプチンが必要であることから、効果はむしろ生理的ではなく薬理的な作用であると考えられるようになってきている¹⁸⁾。また、血中レプチン濃度は食事に依存して急激な変化を示すものではないことから、現在では、レプチンは基本的には長期システムで機能しており、エネルギー消費量に応じて摂食調節に関与していると考えられている¹⁷⁾。また、レプチンの mRNA の発現は栄養状態に対応しており、短期の絶食状態では発現レベルの低下が認められ、食事により即座に回復するこ

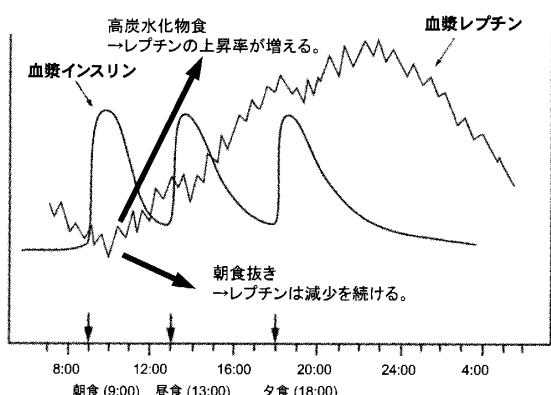


図3 ヒト血漿レプチ、インスリン濃度の概日リズム（文献3より改変引用）。

とから^{21, 22)}、レプチが飢餓のシグナルである可能性も示唆されている^{23, 24)}。

血中レプチ濃度には日内周期性があり、マウスでは夜中に増加し、日中は減少する^{25, 26)}。ヒトでは正午前に上昇し、夜中の23時から、1時にピークを示す。その後、朝まで減少する^{27, 28)}（図3）。コルチコステロイドやインスリンはレプチの発現を促進していることが報告されており、コルチゾールや摂食調節に関与する物質による制御システムの存在が示唆されている^{21, 22, 29)}。

この血漿レプチの日内パターンが食事により変化するという報告もある。例えば、ヒトにおける実験で食事パターンを照明や睡眠サイクルを変化させないで6.5時間シフトさせると血漿レプチパターンがシフトする。この移相はコルチゾールの日内リズムの移相より早い。レプチリズムと下垂体-副腎機能との関係は明らかではないが、レプチレベルは日内時計と厳密には同調していないことが示唆される^{30, 31)}。また、高脂肪／低炭水化物の食事は血中インスリンと血中グルコースの変動域を小さくすることが知られており、朝食、昼食4-6時間後のレプチの増加は高脂肪／低炭水化物よりも低脂肪／高炭水化物の食事で大きい²⁸⁾。さらに、夜に認められるレプチの上昇は食事後のインスリンの上昇に関与しており³²⁾、絶食時には起こらないことも明らかにされている³³⁾。

8. 甘味感受性の概日リズムとその食事制限による変化

味覚感受性の日内リズムについての報告は少ない

が、そのなかで、塩味に対する認知閾値と唾液ナトリウム濃度がよく似た日内周期で変動していることが報告されており、正午に最低値を示すとされている。その周期は基本的には血漿アルドステロン濃度の日内パターンと関与しており、唾液中のナトリウム濃度に影響していることが示唆されている³⁴⁾。甘味感受性に関してはラットを使った実験で高濃度のシューカロースを含むペレットに対する嗜好度は消灯前、つまり、血漿レプチ濃度が最も低い値を示す時間帯に最も高くなることが報告されている³⁵⁾。朝の比較的高い甘味感受性は炭水化物に対する応答性を高めていることが示唆され、言い換えれば、低脂肪／高炭水化物の朝食後に認められるレプチ濃度のより迅速で大きな上昇の要因であるかもしれない。これらのことから、血漿レプチと甘味感受性とは連関があり、よく似た日内周期性で変動している可能性が類推される。

最近我々は血中レプチ濃度と味覚感受性の関連を検討するため、健康成人の味覚閾値と血中レプチ濃度の日内変動を調べた。その結果、血中レプチ濃度とシューカロースやグルコースの閾値が同調し、レプチ濃度の最も低い朝にシューカロースやグルコースの閾値が最も低く、昼から夜にかけてレプチ濃度が上昇すると共にそれら糖に対する閾値も上昇した。すなわち、エネルギーの必要な朝に感度が高く、不必要的就寝前は感度が低いという合目的性がある。また、食事を朝食あるいは朝食と昼食を抜き血中レプチ濃度を時間的な位相シフトをさせた場合にも、それら糖の味覚閾値も同調することがあきらかになった。このことから、血中レプチ濃度と甘味感受性との連関が強く示唆された。また、それは同時に、朝食を抜くことによって、血中レプチ濃度の日内変動が減少し、フラット化するため、通常、低いはずの夜10時の甘味感度が高いままになっていることを示している。朝食を抜くと夜食がおいしくなり、肥満を導く危険性が高くなる可能性を示唆する。

また、血中レプチ濃度が高くなると味覚に対する影響も弱くなり、最初グルコース閾値の概日リズムが不明瞭になり、次いで、シューカロース閾値の概日リズムが消失することが明らかになりつつある。BMI値が25以上の肥満者の中でグルコース閾値が朝低く、夜高いというリズムを示すヒトは極め

て少ない。これらの事実がいったい何を示唆しているのか、その背景にあるメカニズムは何か、今後の研究により明らかにしたい。

おわりに

レプチンの発見を起点とし、肥満と食調節の研究が急展開してきている。脂肪細胞から放出されるレプチンは、食中枢のある視床下部のみならず、味細胞にも働き、甘味抑制により末梢レベルから食調節に関与する。レプチン調節系を欠損するマウスは肥満糖尿病を引き起こす。この病態形成に味覚がどの程度関与しているのかは定かではないが、嗜好性に影響する食調節系の一部として機能していることは明白であろう。我々のレプチンによる甘味修飾作用の最初の報告は、多くの反響があった。臨床医学雑誌「Lancet」は「レプチンの味覚への効果はダイエットするのがなぜ難しいのかを説明する」と紹介している。つまり、ダイエットして脂肪が減少するとそこでつくられるレプチン濃度も減少する。したがって、甘味感受性が上昇して、食べ物がよりおいしくなってしまうというジレンマがあることを示している。健康に役立ちおいしい食品の開発には、それに関わる生理機序の多くが正しく理解されている必要がある。現在、我々は味覚の受容とそのホルモン修飾機序について、各基本味レベルで追求している。食物に対する生体応答と機能のメカニズム解明と、新しい食品の開発が一体となり展開するのは、そう遠くはないものと筆者らは考えている。

文 献

- 1) Kawai K, Sugimoto K, Nakashima K, Miura H and Ninomiya Y: Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 11044-11049 (2000)
- 2) Basabe JC, Karabatas LM, Arata M, Pivetta OH and Cresto JC: Secretion and effect of somatostatin in early stages of the diabetic syndrome in C57BL/KsJ-mdb mice. *Diabetologia* 29, 485-488 (1986)
- 3) Ninomiya Y, Shigemura N, Yasumatsu K, Ohta R, Sugimoto K, Nakashima K and Lindemann B: Leptin and sweet taste. *Vitam. Horm.* 64, 221-241(2002)
- 4) Lush IE, Hornigold N, King P and Stoye JP: The genetics of tasting in mice. VII. Glycine revised, and the chromosomal location of *Sac* and *Soa*. *Gent. Res.* 66, 167-174 (1995)
- 5) Ninomiya Y, Imoto T, Yatabe A, Kawamura S, Nakashima K and Katsukawa H: Enhanced responses of the chorda tympani nerve to nonsugar sweeteners in the diabetic db/db mouse. *Am. J. Physiol.* 274, R1324-1330 (1998)
- 6) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L and Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425-432 (1994)
- 7) Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI and Friedman JM: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 379, 632-635 (1996)
- 8) Shigemura N, Miura H, Kusakabe Y, Hino A and Ninomiya Y: Expression of leptin receptor (Ob-R) isoforms and signal transducers and activators of transcription (STATs) mRNAs in the mouse taste buds. *Arch Histol. Cytol.* 66, 253-260 (2003)
- 9) Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, Miura H, Hino A, Koyano K, Nakashima K and Ninomiya Y: Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology* 145, 839-847 (2004)
- 10) Ninomiya Y, Hellekant G, Higashi T, Kawamura S, Okamura T and Funakoshi M: Preabsorptive insulin responses to sweet tasting stimuli in the rat. *Jpn. J. Oral Biol.* 30, 121-125 (1988)
- 11) Blundell JE and Hill AJ: Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite. *Lancet* I, 1092-1093 (1986)
- 12) Rogers PJ, Carlyle JA, Hill AJ and Blundell JE: Uncoupling sweet taste and calories: comparison of the effects of glucose and three intense sweeteners on hunger and food intake. *Physiol. Behav.* 43, 547-552 (1988)
- 13) Lovett D and Booth DA: Four effects of exogenous insulin on food intake. *Q. J. Exp. Psychol.* 22, 406-419 (1970)
- 14) Giza BK and Scott TR: Blood glucose level affects perceived sweetness intensity in rats. *Physiol. Behav.* 41, 459-64 (1987)

- 15) Giza BK and Scott TR: Intravenous insulin infusions in rats decrease gustatory-evoked responses to sugars. *Am. J. Physiol.* 252, R994-1002 (1987)
- 16) Friedman JM and Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395, 763-770 (1998)
- 17) Friedman JM: Leptin, leptin receptors and the pathogenesis of obesity. In *Progress in Obesity Research* (B. Guy-Grand and G. Aihaud, Eds.), John Libbey & Company Ltd., London, pp. 307-326 (1999)
- 18) Spiegelman BM and Flier JS: Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 87, 377-389 (1996)
- 19) Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK and Friedman JM: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269, 543-546 (1995)
- 20) Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, Romer J and Vrang N: The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. *Nature Med.* 6, 802-807 (2000)
- 21) Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B and Auwerx J: Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377, 527-529 (1995)
- 22) Becker DJ, Ongemba LN, Brichard V, Henquin JC and Brichard SM: Diet- and diabetes-induced changes of ob gene expression in rat adipose tissue. *FEBS Lett.* 371, 324-328 (1995)
- 23) Flier JS: Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 1407-1413 (1998)
- 24) Fried SK, Ricci MR, Russell CD and Laferriere B: Regulation of leptin production in humans. *J. Nutr.* 130, 3127S-3131S (2000)
- 25) Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E and Flier JS: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382, 250-252 (1996)
- 26) Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C and Caro JF: Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J. Clin. Invest.* 97, 1344-1347 (1996a)
- 27) Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Stephens T, Heiman ML, Polonsky KS and Caro JF: Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 228, 733-738 (1996)
- 28) Havel PJ, Townsend R, Chaump L and Teff K: High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 48, 334-341 (1999)
- 29) Zheng D, Jones JP, Usala SJ and Dohm GL: Differential expression of ob mRNA in rat adipose tissues in response to insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 218, 434-437 (1996)
- 30) Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK and Caro JF: Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J. Clin. Invest.* 100, 1882-1887 (1997)
- 31) Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS and Gold PW: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Med.* 3, 575-579 (1997)
- 32) Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, Jinagouda SD, Steil GM and Kamdar V: Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 47, 544-549 (1998)
- 33) Boden G, Chen X, Mozzoli M and Ryan I: Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 3419-3423 (1996)
- 34) Fujimura A, Kajiyama H, Tateishi T and Ebihara A: Circadian rhythm in recognition threshold of salt taste in healthy subjects. *Am. J. Physiol.* 259, R931-935 (1990)
- 35) Kant GJ and Bauman RA: Effects of chronic stress and time of day on preference for sucrose. *Physiol. Behav.* 54, 499-502 (1993)

<著者紹介>

重村 憲徳（しげむら のりあつ）氏略歴

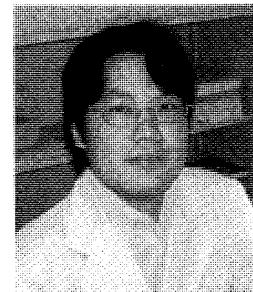
1996年 九州大学歯学部卒業

2000年 九州大学大学院歯学研究科博士課程修了

2000年 生物系特定産業技術研究推進機構（BRAIN）博士研究員（二ノ宮研）

2001年 九州大学大学院歯学研究院助手

2006年 九州大学大学院歯学研究院講師



吉田 竜介（よしだ りゅうすけ）氏略歴

1996年 神戸大学理学部生物学科卒業

1998年 神戸大学大学院自然科学研究科博士前期過程修了

2002年 神戸大学大学院自然科学研究科博士後期過程修了

2002年 生物系特定産業技術研究推進機構（BRAIN）博士研究員（二ノ宮研）

2003年 九州大学大学院歯学研究院学術研究員（二ノ宮研）

2006年 九州大学大学院歯学研究院助手



中村 由紀（なかむら ゆき）氏略歴

2003年 九州歯科大学歯学部卒業

2003年 九州大学大学院歯学府博士課程入学（現在、在学中）



二ノ宮裕三（にのみや ゆうぞう）氏略歴

1973年 名古屋大学農学部卒業

1973年 岐阜歯科大学口腔生理学講座 助手

1977年-1978年 スエーデン王立獣医学院及びウppsala大学靈長類研究所に留学

1982年 岐阜歯科大学口腔生理学講座 講師

1984年 岐阜歯科大学口腔生理学講座 助教授

1987年 朝日大学歯学部口腔生理学講座 助教授

1999年 九州大学歯学部口腔生理学講座 教授

2000年 九州大学大学院歯学研究院口腔常態制御学講座口腔機能解析学分野 教授

～現在に至る

