

ニワトリの食欲調節機構に関するこれまでの研究と今後の展望

Overview and future perspectives of studies on the mechanisms underlying appetite regulation in chickens

本田 和久

Kazuhisa Honda

神戸大学大学院農学研究科

Graduate School of Agricultural Science, Kobe University

Summary

Broiler chickens eat more feed than layer chickens. As a result, broiler chickens grow faster than layer chickens. However, excessive accumulation of body fat in broiler chickens has been a serious problem in the poultry industry in recent decades. Therefore, the appetite regulatory system of chickens has been a focus of research among poultry scientists. Lines of evidence suggest that the physiological role of peripheral adiposity hormones, such as leptin and insulin, and gut hormones, such as ghrelin, are different between mammals and chickens. Thus, species specificity make it difficult to understand the mechanisms underlying the regulation of food intake in chickens. Here I provide an overview of recent findings in this field and future perspectives.

はじめに

先進国のヒトにおいて、栄養過多による肥満が問題となっているように、現代の肉用鶏（ブロイラー）においても、体脂肪の過剰蓄積や脂質代謝異常が問題となっている[1]。ここで、ヒトにおいては、食事の制限と適度な運動が肥満の予防・改善の為に有効な手段とされているが、ブロイラーにおいては、運動負荷によるエネルギー消費の促進は飼料の浪費を意味する。それ故、鶏肉の生産効率を考えれば、ブロイラーの飼料摂取量が、骨格筋は増加するけれども無駄な脂肪は付かない程度の適正範囲内に留まるよう、満腹感を適度に誘導することが望ましい。ニワトリの食欲調節に関する研究が活発に進められているのは、概ねこのような理由からである。

ニワトリの食欲調節機構に関するこれまでの研究

ニワトリの食欲調節に関する研究結果は、必ずしも哺乳類における結果と一致しない。例えば、食欲促進ペプチドであるオレキシン及びメラニン凝集ホルモンの脳室内投与は、ニワトリの摂食量を増加させないこと[2]、食欲抑制ペプチドである α -、 β -及び γ -メラニン細胞刺激ホルモン（MSH）のうち、ニワトリにおいては α -MSHの作用が特に強力であること[3]、哺乳類においてグルカゴン様ペプチド（GLP）-1受容体を介して食欲を抑制するとされるオキシントモジュリンは、ニワトリにおいてはグルカゴン受容体を介して摂食量を減少させることが示唆されていること[4]等が挙げられる。この様

な、種々の食欲調節ペプチドの効果の違いに加え、それらの発現部位、食事摂取条件に対する応答、受容体アンタゴニストを用いた試験等におけるこれまでの知見の集積は、ニワトリの食欲調節機構が哺乳類のそれとは大きく異なる可能性を示している。

長期的な食欲調節機構

哺乳類においては、体脂肪を一定量確保しようとするシステム、即ち、長期的な食欲調節機構が、食欲調節の基盤となっている[5]。そして、この機構において中心的な役割を果たしているのが脂肪組織から分泌されるアディポカインであるレプチンと、膵臓から分泌されるインスリンである。即ち、レプチンの産生部位である脂肪組織重量の増加は血中レプチン濃度を上昇させ、食欲を抑制することによって摂食量を減少させ、体脂肪量の増加に歯止めを掛ける。また、体脂肪量の増加に伴う腫瘍壊死因子 α 等のインスリン抵抗性因子の血中濃度の上昇は、種々の臓器組織のインスリン感受性を低下させることから、これに対応するべく膵臓はより多くのインスリンを血中に分泌、血中インスリン濃度が上昇する。その結果、食欲が抑制されて摂食量が減少し、体脂肪量の増加に歯止めが掛かる。それ故、両ホルモンは体脂肪量を脳に伝達する“肥満シグナル（Adiposity signal）”と呼ばれる。この機構は、食欲の日内変動に関するのではなく、長期的にその個体が確保しておこうとする一定量の体脂肪量を維持するための基盤となる食欲を調節するとされている。

ところが、鳥類においては、この体脂肪量を

一定量確保しようとするシステム自体が存在しない可能性がある。例えば、最近、種々の鳥類においてレプチンが同定されたが、その脂肪組織における発現量は極めて少ないことが明らかにされた[6-8]。実は、このような現象は鳥類に限ったことではなく、魚類および両生類においても、レプチン遺伝子の発現部位は多様であることが明らかにされている[9]。インスリンについても、その血中濃度が腹部脂肪組織重量割合、或いはインスリンによる食欲抑制を仲介する視床下部食欲調節関連神経ペプチドの mRNA 量と有意な相関を示さないことが明らかにされている[10]。鳥類は、空を飛ぶために体重を軽くするべく無駄な臓器組織を減らすよう進化してきた。それ故、ニワトリなどの飛ばない鳥においても、哺乳類に比べれば、体脂肪を一定量維持しようとする機構が発達していないのかもしれない。

短期的な食欲調節機構

体脂肪量は一日の中で大きく増減しないが、我々が日々感じているように、食欲は短時間で変動する。即ち、哺乳類においては、上述の体脂肪を一定に保とうとする長期的な食欲調節機構を基盤として、その上に、日々の食欲を調節するシステム、即ち、短期的な食欲調節機構が存在する。この機構において、中心的な役割を果たしているのが種々の消化管ホルモンである[11,12]。すなわち、哺乳類においては、空腹時には胃からグレリンが分泌され、脳に食欲促進シグナルが伝達され、満腹時には小腸近位部からコレシストキニン (CCK) が、小腸遠位部および大腸からグルカゴン様ペプチド (GLP) -1 ならびにペプチド YY (PYY) が、それぞれ分泌され、脳に食欲抑制シグナルが伝達される。これらのことから、グレリンは“空腹シグナル (Hunger signal)”と、CCK、GLP-1 および PYY は“満腹シグナル (Satiety signal)”と呼ばれている。しかしながら、哺乳類とニワトリの間で、種々の消化管ホルモンの生理的役割が異なることが強く示唆されている。例えば、空腹シグナルであるグレリンの投与はニワトリの食欲を抑制すること[13]、哺乳類においては満腹シグナルとしてよりも消化管の成長促進因子として見なされている GLP-2 が、ニワトリにおいては GLP-1 に匹敵する摂食抑制作用を有すること[14]が明らかにされている。また、我々は、哺乳類とは異なり、ニワトリの CCK、GLP-1 および PYY の主な発現部位は空腸および回腸であり、十二指腸や大腸におけるこれらのペプチドの発現量は極めて少ないことを確認してい

る[15]。これらのことから、ニワトリにおいては、哺乳類に比べ、より多くの消化管ホルモンが、限られた消化管領域に集中して発現し、満腹シグナルとして働くことが示唆される。空を飛ぶために体重を軽くするよう進化してきた鳥類においては、消化管内容物を貯めすぎないよう制御するため、より多くの食欲抑制ホルモンが必要であったのかもしれない。

その他の食欲調節機構

鳥類は、空を飛ぶために体重を軽くするよう進化してきたが、羽ばたいて飛ぶための骨格筋 (浅胸筋) は最低限必要である。それ故、必要最低限の骨格筋量を維持するための機構が存在する可能性もある。哺乳類においては、脂肪組織が高度に発達し、レプチンを含む種々のアディポサイトカインが様々な生理的役割を果たしていることが明らかにされているが、最近では、骨格筋から分泌される種々のマイオカインが、重要な生理的役割を果たすことも明らかにされつつある[156]。例えば、食欲調節に関していえば、インスリン様成長因子-1 (IGF-1) [17]、或いはアイリシン[18]の投与による摂食抑制作用が哺乳類において報告されている。鳥類においても、食欲抑制作用を有するマイオカインの血中濃度の増減によって摂食量と骨格筋重量のバランスが保たれているとすれば極めて興味深い。実際、我々は、IGF-1 の脳室内投与がニワトリの摂食を抑制すること、その効果が、ブロイラーよりも産卵鶏において強力であることを見出している (未発表データ)。鶏肉生産用に改良されたブロイラーは体重に占める骨格筋重量割合が極めて高い。ブロイラーにおいては骨格筋量を一定に保とうとする食欲調節機構が破たんしているのかもしれない。

今後の展望

ニワトリの視床下部外側野の破壊が、哺乳類と同様に拒食を誘導することが報告されたのは、実に半世紀以上も前である[19]。その後、主に家禽研究者によってニワトリの食欲調節機構に関する研究が進められてきたが、未だその全容は明らかにされていない。その一方で、育種改良によるブロイラーの体重増加は体脂肪の過剰蓄積を引き起こし、低カロリーの食肉としての鶏肉の評価も疑問視されつつある[20]。穀物飼料のアルコール生産への利用や中国を始めとする新興国の食の欧米化によって、世界の穀物需給がひっ迫する中、飼料効率に優れた鶏肉の生産性を更に高めるためにも、ニワトリの食欲制御法の開発は急務と言える。今後、ブ

ロイラーの満腹感を適度に誘導する方法が見い出され、無駄な体脂肪量の増加を抑制する方法が実用化されることが望まれる。

参考文献

- [1] Julian RJ. Production and growth related disorders and other metabolic diseases of poultry - a review. *The Veterinary Journal* 169, 350-369. 2005.
- [2] Furuse M. Central regulation of food intake in the neonatal chicks. *Animal Science Journal* 73, 83-94, 2002.
- [3] Saneyasu T, Honda K, Kamisoyama H, Nakayama Y, Ikegami K, Hasegawa S, Alpha-melanocyte stimulating hormone plays an important role in the regulation of food intake by the central melanocortin system in chicks. *Peptides* 32, 996-1000, 2011.
- [4] Honda K, Saneyasu T, Yamaguchi T, Shimatani T, Aoki K, Nakanishi K, Kamisoyama H. Intracerebroventricular administration of chicken oxyntomodulin suppresses food intake and increases plasma glucose and corticosterone concentrations in chicks. *Neuroscience Letters* 564, 57-61, 2014.
- [5] Korner J, Woods SC, Woodworth KA. Regulation of energy homeostasis and health consequences in obesity. *The American Journal of Medicine* 122, S12-S18, 2009.
- [6] Huang G, Li J, Wang H, Lan X, Wang Y. Discovery of a novel functional leptin protein (LEP) in zebra finches: evidence for the existence of an authentic avian leptin gene predominantly expressed in the brain and pituitary. *Endocrinology* 155, 3385-3396. 2014.
- [7] Seroussi E, Cinnamon Y, Yosefi S, Genin O, Smith JG, Rafati N, Bornelöv S, Andersson L, Friedman-Einat M. Identification of the long-sought leptin in chicken and duck: Expression pattern of the highly GC-rich avian leptin fits an autocrine/paracrine rather than endocrine function. *Endocrinology* 157, 737-751. 2016.
- [8] Wang D, Xu C, Wang T, Li H, Li Y, Ren J, Tian Y, Li Z, Jiao Y, Kang X, Liu X. Discovery and functional characterization of leptin and its receptors in Japanese quail (*Coturnix japonica*). *General and Comparative Endocrinology* 225, 1-12. 2016.
- [9] Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC. Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology* 94, 21-38. 2011.
- [10] Honda K, Saneyasu T, Aoki K, Shimatani T, Yamaguchi T, Kamisoyama H. Correlation analysis of hypothalamic mRNA levels of appetite regulatory neuropeptides and several metabolic parameters in 28-day-old layer chickens. *Animal Science Journal* 86, 517-522, 2015.
- [11] Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 444, 854-859. 2006.
- [12] Côté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Rasmussen BA, Duca FA, Lam TK. Hormonal signaling in the gut. *The Journal of Biological Chemistry* 289, 11642-11649. 2014.
- [13] Kaiya H, Kangawa K, Miyazato M. 2013. Update on ghrelin biology in birds. *General and Comparative Endocrinology* 190, 170-175.
- [14] Honda K, Saneyasu T, Shimatani T, Aoki K, Yamaguchi T, Nakanishi K, Kamisoyama H. Intracerebroventricular administration of chicken glucagon-like peptide-2 potently suppresses food intake in chicks. *Animal Science Journal* 86, 312-318. 2015.
- [15] Honda K, Saneyasu T, Kamisoyama H. Gut hormone and regulation of food intake in birds. *The Journal of Poultry Science*, in press, doi: 10.2141/jpsa.0160100
- [16] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews. Endocrinology* 8, 457-465. 2012.
- [17] Lu H, Martinez-Nieves B, Lapanowski K, Dunbar J. Intracerebroventricular insulin-like growth factor-1 decreases feeding in diabetic rats. *Endocrine* 14, 349-352. 2001.
- [18] Duan H, Ma B, Ma X, Wang H, Ni Z, Wang B, Li X, Jiang P, Umar M, Li M. Anti-diabetic activity of recombinant irisin in STZ-induced insulin-deficient diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules* 84, 457-463. 2016.
- [19] Feldman SE, Larsson S, Dimick MK, Lepkovsky S. Aphagia in chickens. *American Journal of Physiology* 191, 259-261. 1957.
- [20] Wang Y, Lehane C, Ghebremeskel K, Crawford MA. Modern organic and broiler chickens sold for human consumption provide more energy from fat than protein. *Public Health Nutrition* 13, 400-408. 2010.