

受賞者

伊達 紫

宮崎大学フロンティア科学実験総合センター生理活性物質探索分野

研究テーマ

新規肥満制御因子の探索と臨床応用に向けた研究

1. はじめに

肥満は脂肪細胞が肥大化した状態であり、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化などの生活習慣病の成因に深く関与した臨床医学上の重要なテーマである。1951年Kennedyらはすでに、動物が体重を長期にわたって一定に保持するのは脂肪の合成と分解がバランスをとっている為であるとする脂肪定常説を唱えており、1994年のレプチンの発見以降は脂肪細胞が産生・分泌する生理活性物質の同定や機能解析、脂肪細胞の分化や増殖機構、脂肪細胞の蓄積によって発症する病気のメカニズムなど様々な観点からの研究が進捗している。しかし、多くの臨床研究や疫学研究が、内臓脂肪型肥満とメタボリック症候群との密接な関係を示しているにもかかわらず、内臓脂肪蓄積のメカニズムに関する分子機構の全容は未だ解明されていない。内臓脂肪、特に腸間膜周囲脂肪は解剖学的に消化管からの栄養成分をふんだんに含む門脈に程近い部位に位置することから、エネルギー代謝調節においてきわめて重要な役割を担っていることが推察される。本研究では、高脂肪食肥満、高脂肪食耐性、および普通食摂取ラットの腸間膜脂肪をターゲットに、脂肪細胞の肥大化に抑制的あるいは促進的に機能する新規肥満制御因子を探索する。

2. 方法

1) 高脂肪食肥満ラット(DIOラット)および高脂肪食耐性ラット(DRラット)の作出

3週齢の雄性および雌性SDラットに1週間、普通食を与えた後、高脂肪食群(蛋白質23%、糖質35.5%、脂質35.8%)と普通食群(コントロール群;蛋白質24%、糖質65%、脂質9%)とに分けて飼育する。摂餌量および体重を連日測定し、高脂肪食群の中で普通食群ラットの平均体重を下回るものを高脂肪食耐性ラット;DRと定義する。

2) DIO、DR、コントロールラットのエネルギー代謝の特性

15週齢DIO、DR、コントロールラットの脂肪量をCTにて測定する。これら3群ラットの血中レプチン、血中インスリン、酸素消費量、運動量、耐糖能およびインスリン感受性を評価する。

3) DIO、DR、コントロールラットの腸間膜脂肪組織での遺伝子発現

DR、DIO、普通食ラットの腸間膜脂肪よりRNAを抽出し、代謝関連遺伝子およびマクロファージ発現遺伝子を定量解析する。

3. 結果

本研究で用いた雄性SDラットの約90%が高脂肪食摂取2週目からコントロールに比べ有意な体重増加を示した(DIOラット)。一方、約10%は高脂肪食摂取3週目より有意差を持ってコントロールラットの平均体重を下回っていた(DRラット)。10週齢までの摂取エネルギーは、3群間で顕著な差を認めなかった。15週齢のDIO、DR、コントロールラットをCTで評価すると、DIO、DR、コントロールラッ

トの脂肪率はそれぞれ49.5%、27.7%、32.5%、腸間膜周囲脂肪重量はそれぞれ13.1 g、5.35 g、4.51 gで、DIOラットでのみ有意な増加を認めた。3群ラットの脂肪細胞径においても、DIOのみ有意な増加を示していた。3群ラット間の酸素消費量、運動量には有意な差は見られなかった。血糖の基礎値は、3群で有意差はなかったが、DIOでは高インスリン血症および高レプチン血症を呈していた。DIOラットは著明な耐糖能異常を呈しており、DRラットは軽度の異常を呈していた。また、DRラットでは、きわめて良好なインスリン感受性が認められた。腸間膜脂肪組織で発現する代謝関連遺伝子の検討では、DRラットにおいて脂肪酸合成関連遺伝子の発現がコントロールよりも低下している傾向にあり、また、同ラットの脂肪酸 β 酸化関連遺伝子の発現はコントロールに比べ有意に増加していた。また、マクロファージに発現する遺伝子では、TNF α 、CD68、IL6の発現がDIOラットで有意に増加していた。

4. 考察

現代社会において、高カロリー食の過剰摂取、運動不足、携帯電話やリモコンの普及といった生活習慣は、世代を超えた肥満症増加の大きな要因である。生活習慣病の基盤である肥満を克服するためには、食生活や運動などの生活習慣の見直しと共に、脂肪細胞の肥大化や増殖に関わる新規肥満制御因子の探索ならびに分子機構の解明が重要課題である。本研究では、高脂肪食で飼育した雄性SDラットから、高脂肪食摂取にもかかわらずコントロールラットの体重を下回る高脂肪食耐性（DR）ラットを約1割の確率で見出すことに成功した。DRラットは腸間膜周囲脂肪が少なく、インスリン感受性がきわめてよいという特性を有していた。また、同ラットの腸間膜脂肪組織はDIOラットに比べマクロファージの浸潤が少なく、脂肪酸合成の抑制および β 酸化によるATP産生の増加を特徴としていた。本研究で行ったDRラットの解析から、このラットが脂肪細胞の肥大化や増殖に関わる新たなメカニズムを備えていることが明らかになった。現在、同ラットの発症に関わるものが予想されるいくつかの遺伝子およびその産物を特定し、cell lineを用いたin vitroスタディーを進めている。また、遺伝子改変動物の作製にも着手し、in vivoでの解析も予定している。

5. 発表論文、参考文献

なし