

序論

油脂の過剰摂取は肥満を招き様々な生活習慣病を誘発し、現代社会の大きな問題となっている。近年、我々は油脂の‘嗜好性’は過食を招くと同時に交感神経を介して全身のエネルギー消費を亢進させることを発見した。これは過食とエネルギー消費の亢進が同時に起こるといふやや矛盾した新しい発見である。通常、食物の摂取後、消化のために副交感神経が活性化されることが一般的である。油脂の摂取がどのようにして交感神経を活性化し、身体にどのような影響を与えているのか不明な点が多いが過剰なカロリー摂取に対する一種の防御反応ではないかと予想される。このことは油脂の摂取が必ずしも肥満を招くのではなく、油脂の摂取に伴う交感神経活動の活性化に異常をきたすことが肥満の危険因子であることを暗に示している。そこで本研究では、油脂の嗜好性による交感神経活性化とエネルギー代謝調節との間にある相互作用を解明に取り組んだ。

研究方法

これまで油脂の嗜好性が交感神経を介して、全身のエネルギー消費を亢進させること、肩甲骨間褐色脂肪組織の熱産生を誘導することを明らかとした。しかしながら、褐色脂肪組織だけで全身のエネルギー代謝を制御しているとは考えられず、油脂の嗜好性は特に筋肉や白色脂肪組織、肝臓、副腎(アドレナリン分泌)にも影響を及ぼしていると考えられる(図1)。

そこで、油脂を摂取した際の各臓器の変化を遺伝子レベルで解析を行った。雄の C57BL/6 マウス 6 週齢のマウスに標準食(MF: オリエンタル酵母)とコーン油(味の素)を4週間自由摂食させた後に、各種臓器を摘出した。臓器を破碎し、mRNAを抽出し、エネルギー代謝に関わる遺伝子の発現を quantitative PCR により定量を行った。

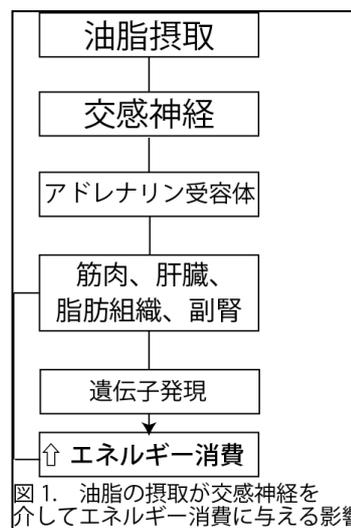


図1. 油脂の摂取が交感神経を介してエネルギー消費に与える影響

結果

はじめに以前の研究によりエネルギー消費の増加が観察された肩甲骨間褐色脂肪組織の解析を行った。以前と同様にコーン油摂取によりエネルギー消費に関わる遺伝子である UCP1 および PGC1a の有意な増加が観察された。次に、筋肉で解析を行ったところ、白筋(White)ではコーン油摂取により遺伝子にほとんど変化がみられず、赤筋(Red)

でもわずかに UCP2 の発現上昇がみられた程度であった。一方で、肝臓ではコーン油摂取により脂肪酸代謝に関わる PPARG2 や CD36、および UCP2 の有意な増加が観察された。

交感神経末端より放出されるノルアドレナリンは筋肉のアドレナリン受容体 beta2 (ADRB2)を活性化する。そこで骨格筋で ADRB2 を欠損するマウスを cre/loxp システムにより作成し検討を行った。骨格筋特異的 ADRB2 欠損マウスにコーン油を摂取させ、体重変化、筋肉の遺伝子変化を検討したが、コントロールマウスと比較して変化はみられなかった (data not shown)。

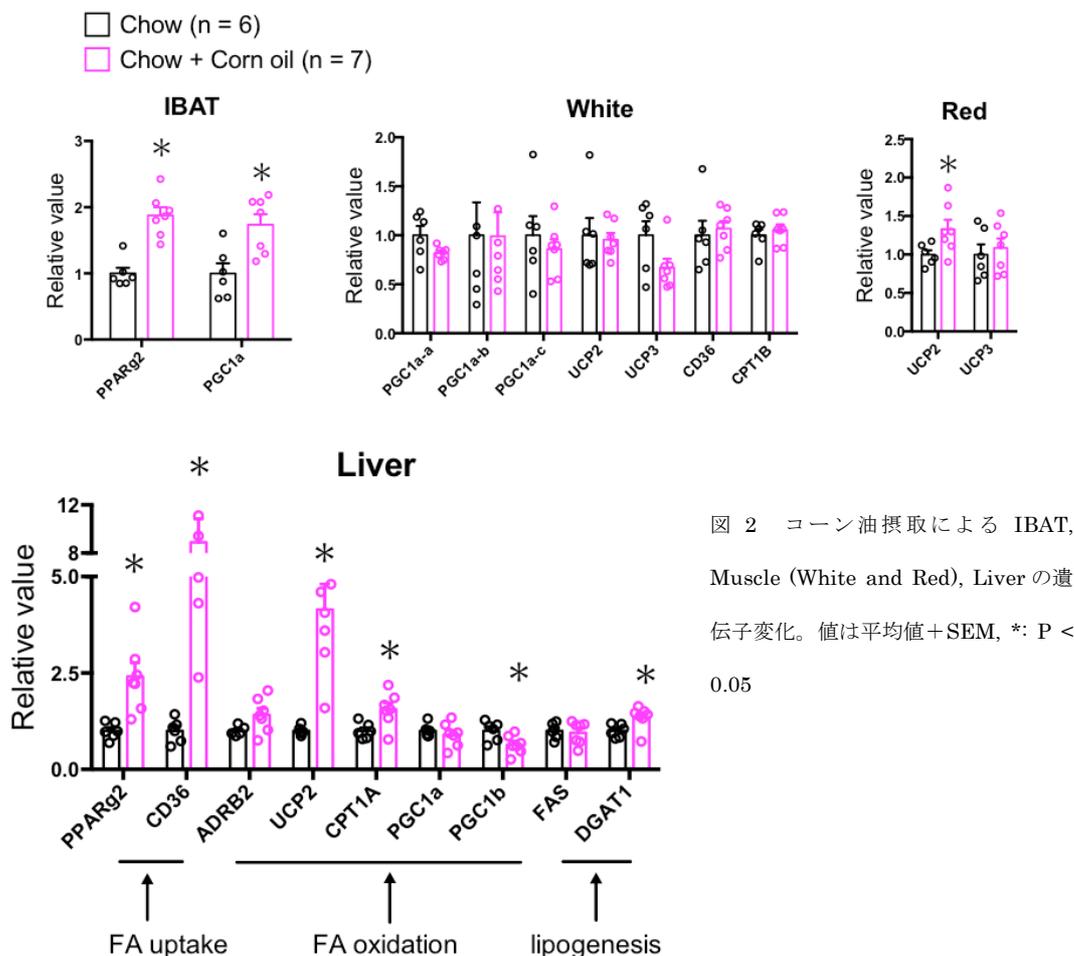


図 2 コーン油摂取による IBAT, Muscle (White and Red), Liver の遺伝子変化。値は平均値+SEM, *: P < 0.05

考察

マウスにコーン油を摂取させると、交感神経刺激により肩甲骨間褐色脂肪組織でエネルギー消費が増加することが明らかとなっているが、本研究により新たに肝臓でもエネルギー消費が促進することが示唆された。一方で、筋肉では全く変化がみられないことが明らかとなった。筋肉は身体において最大のエネルギー消費器官であるにもかかわらず、油脂の摂取に関して、無反応であることが明らかとなった。

油脂を大量に摂取すると肝臓で脂肪の代謝が大きく亢進することが今回明らかとなったが、この詳細は不明である。脂肪を大量に摂取したことにより、単に脂肪の肝臓への

流入が増加し、これに対する適応が肝臓の中で起こったのかもしれない。もしくは褐色脂肪組織と同様に油脂の摂取が交感神経を刺激し、脳／交感神経を介して肝臓での脂肪の燃焼が促進している可能性も考えられる。

肝臓での脂肪の燃焼は全身のエネルギー代謝のみではなく、脂肪肝の発症にも関わる重要な反応である。今回、油脂の摂取が肝臓での脂肪燃焼を促進していることが示唆されたが、この詳細な機構を解明することにより肥満の治療だけではなく脂肪肝の治療にも応用できるかもしれない。今後さらなる研究が必要とされる。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただきました一般財団法人 杉山化学研究所に深く感謝申し上げます。