

104. リンを中心とした新規の肥満治療法開発の研究基盤

増田 真志

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 臨床食管理学分野

Key words : 肥満, リン, 熱産生, 小胞体ストレス

緒言

肥満は、動脈硬化や心筋梗塞などの心血管疾患の発症率を高める。近年、食の欧米化が進み肥満症を発症している日本人は推定 2,000 万人を超えており、その効果的な治療法の確立が急務とされている。現在の肥満患者に対する食事療法はエネルギー・糖質・脂質の量の制限が基本方針であるが、脂質合成の制限だけでなく脂質分解からの戦略も合わせるとより効果的であると考えられる。リンは、骨形成やエネルギー代謝など生体機能維持に必須の栄養素である。近年、血中リン濃度と血中トリグリセリド濃度は負の相関を示し、血中リン濃度が高くなるとメタボリックシンドロームの罹患率が低くなることや、動脈硬化モデルマウスに低リン食を摂取させると、肥満や脂肪肝を発症させるという報告もある。実際に、我々は正常ラットに高リン食を与えると体脂肪量が減少することを確認してきた。そこで本研究では、高リン食が体脂肪量の減少を引き起こす詳細な機序を明らかにすることを目的に、高リン食を与えたラットの褐色脂肪組織および白色脂肪組織における脂質代謝関連遺伝子発現を中心に解析した。

方法および結果

1. 食餌性リンによる白色脂肪組織の重量および遺伝子発現変化

7 週齢雄性 Sprague-Dawley (SD) ラットに低リン (LP) 食 (Pi: 0.2%)、コントロールリン (CP) 食 (Pi: 0.6%) または高リン (HP) 食 (Pi: 1.2%) を 4 週間ペアフィーディングで与え、各白色脂肪組織量を解析した。その結果、精巢上体白色脂肪組織量 (eWAT) は 3 群間で顕著な差は認められなかったが、腸間膜白色脂肪組織量 (mWAT) および後腹膜白色脂肪組織量 (rpWAT) は LP 群と比較し HP 群では有意に減少した¹⁾ (図 1A)。しかしながら、各群における白色脂肪組織の脂質代謝遺伝子発現変化を Real-time PCR 法により解析した結果、脂肪合成酵素の acetyl-CoA carboxylase (*ACC*) および sterol regulatory element-binding protein-1c (*SREBP1c*) mRNA 発現量には変化は見られなかった。また、hormone-sensitive lipase (*HSL*) および脂肪酸酸化に関わる peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1alpha (*PGC1 alpha*) mRNA 発現量にも各群間で差は認められなかった¹⁾ (図 1B-E)。

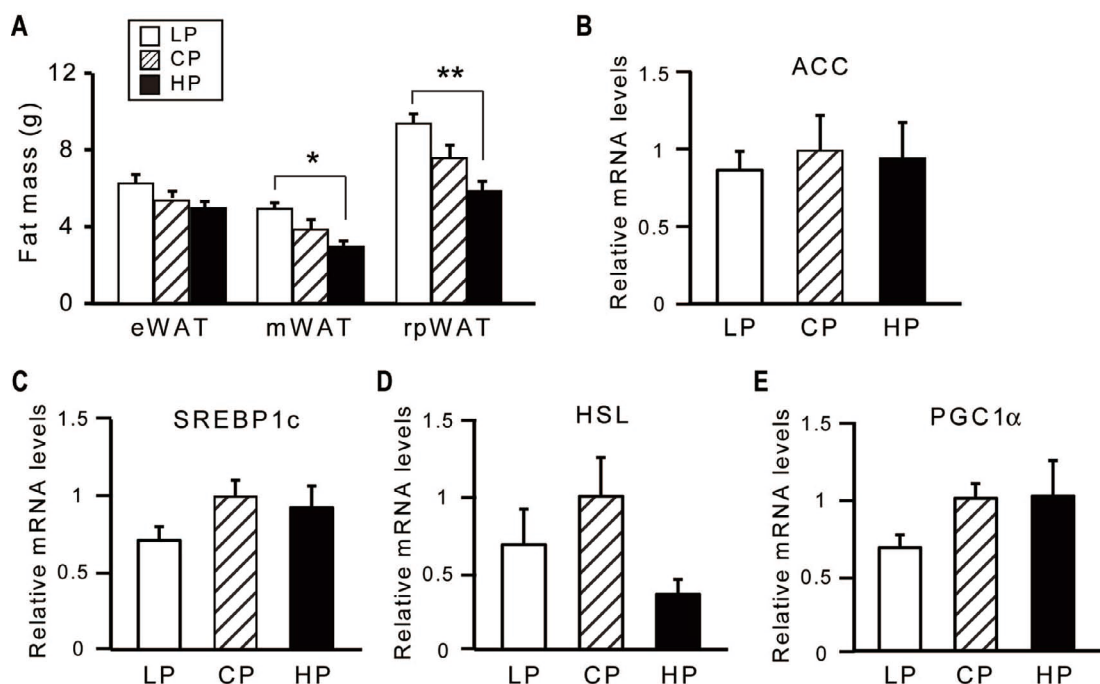


図1. 食餌性リンによる白色脂肪組織の重量および脂質代謝遺伝子発現への影響

(A) ラットに低リン (LP) 食、コントロールリン (CP) 食または高リン (HP) 食を4週間与えた後の内臓脂肪量。精巣上体白色脂肪組織量 (eWAT)、腸間膜白色脂肪組織量 (mWAT) および後腹膜白色脂肪組織量 (rpWAT)。 (B-E) 各群の白色脂肪組織における mRNA 発現変化。(B) acetyl-CoA carboxylase (ACC)、(C) sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP1c)、(D) hormone-sensitive lipase (HSL)、(E) peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC1 α)。Data are presented as means \pm SE ($n = 6$) . * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (one-way ANOVA) .

2. 食餌性リンによる褐色脂肪組織における遺伝子発現変化

リン濃度が異なる食餌を与えたラットの褐色脂肪組織の遺伝子発現変化を Real-time PCR 法により解析した結果、熱産生に関わる uncoupling protein 1 (*UCP1*) および *PGC1alpha* mRNA 発現量は HP 群で他の2群と比較して有意に増加した。逆に、脂肪酸合成酵素 fatty acid synthase (*FAS*) mRNA 発現量は LP 群と比較して HP 群で有意に減少した。しかしながら、脂質合成に関わる *SREBP1c* mRNA 発現量には各群間で差は見られなかった¹⁾ (図2)。

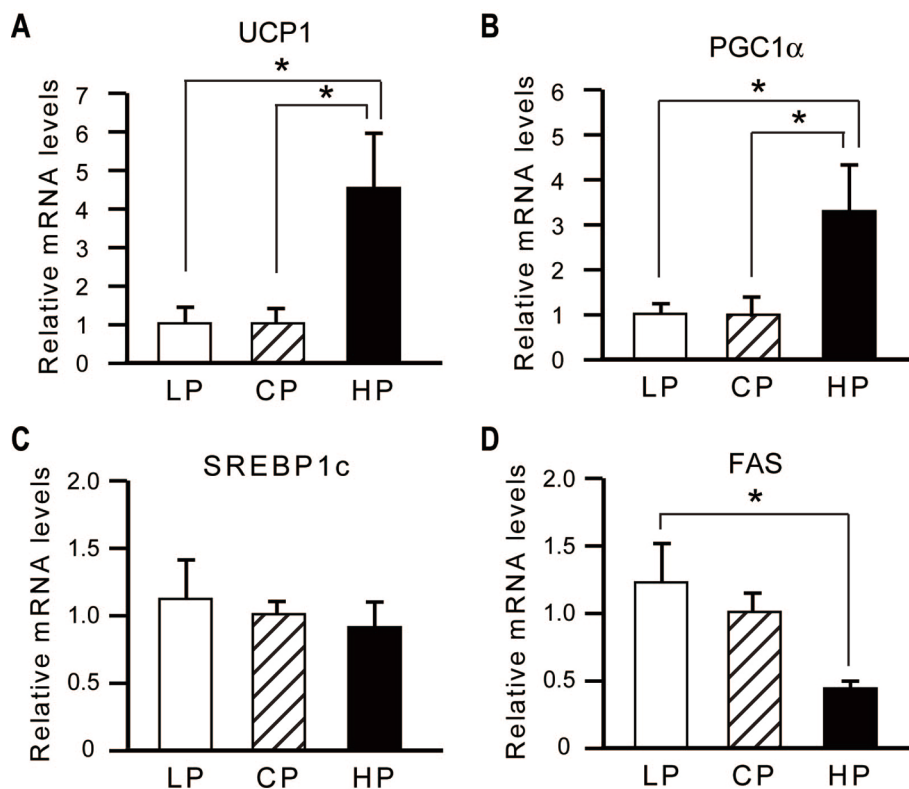


図2. 食餌性リンによる褐色脂肪組織の熱産生関連遺伝子発現への影響

ラットに低リン (LP) 食、コントロールリン (CP) 食または高リン (HP) 食を4週間与えた後の褐色脂肪組織における各群の mRNA 発現変化。(A) uncoupling protein 1 (UCP1)、(B) PGC1 α 、(C) SREBP1c、(D) fatty acid synthase (FAS)。Data are presented as means \pm SE ($n = 6$). * $P < 0.05$ (one-way ANOVA) .

3. 高リン食による白色脂肪組織の重量および脂質代謝遺伝子発現変化

8週齢雄性SDラットにHP食 (Pi: 1.5%) またはCP食 (Pi: 0.6%) を3週間ペアフィーディングで与えると、HP群では有意に体重の減少および精巣上体白色脂肪組織量の減少が認められた (図3A、B)。次に、HP食による精巣上体白色脂肪組織における脂質代謝遺伝子発現変化をReal-time PCR法により解析した結果、食欲抑制ホルモン *leptin* mRNA 発現量には変化が見られなかったが、脂質分解 (燃焼) に関わる *adiponectin*、*HSL* および *adipose triglyceride lipase (ATGL)* mRNA 発現量はHP群で有意に増加した (図3C)。また、脂肪合成酵素である *FAS* および *stearoyl-CoA desaturase (SCD1)* mRNA 発現量はHP食投与により有意に減少した (図3D)。興味深いことに、精巣上体白色脂肪組織における小胞体ストレス応答遺伝子 *activating transcription factor-4 (ATF4)* および *CCAAT-enhancer-binding protein (CHOP)* だけでなく、炎症性サイトカイン *tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha)* mRNA 発現量はHP群で有意に増加した (図3E)。

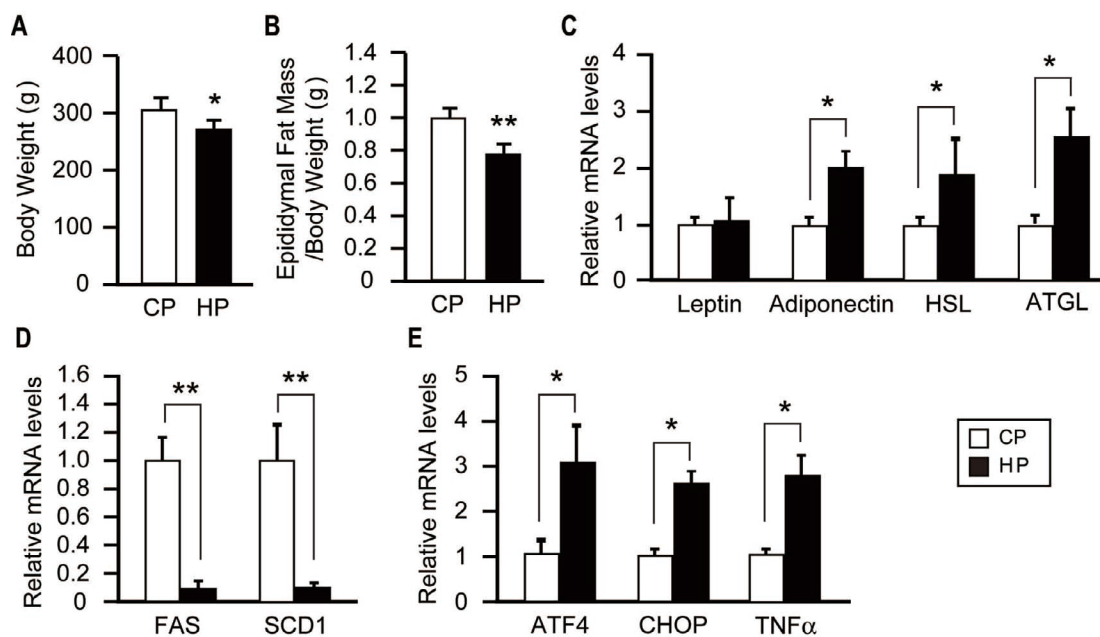


図 3. HP 食による白色脂肪組織の重量および脂質代謝遺伝子発現への影響

ラットに HP 食 (Pi: 1.5%) または CP 食 (Pi: 0.6%) を 3 週間ペアフィーディングで与えた後の (A) 体重および (B) 精巣上体白色脂肪組織重量。精巣上体白色脂肪組織における mRNA 発現変化。(C) Leptin、Adiponectin、HSL および adipose triglyceride lipase (ATGL)。(D) FAS および stearoyl-CoA desaturase (SCD1)。(E) activating transcription factor-4 (ATF4)、CCAAT-enhancer-binding protein (CHOP) および tumor necrosis factor- α (TNF α)。Data are presented as means \pm SE ($n = 6$)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (2-tailed Student's t test)。

考 察

食の欧米化が進み、昔に比べて現在は肥満症を発症している日本人が多い。肥満症は心血管疾患の発症を高めるため、その効果的な治療法の確立が急務とされているが、現在の肥満患者に対する食事療法はエネルギー・糖質・脂質の量の制限が基本方針であり、それ以上の治療法は未だ構築されていない。近年、血中リン濃度と血中トリグリセリド濃度は負の相関を示すという報告もあり、リンが脂質代謝に関わることが示唆されているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。本研究結果から、我々は高リンによる脂肪量減少効果に褐色脂肪組織における熱産生増加、および白色脂肪組織における小胞体ストレスが関与する可能性を示した。

1 つ目の実験系において、mild な高リン食 (Pi: 1.2%) は腸間膜および後腹膜の白色脂肪組織量を有意に減少させたが、白色脂肪組織における脂質代謝遺伝子発現量には顕著な差は見られなかった。しかしながら、HP 群の褐色脂肪組織における脂肪酸酸化および熱産生に関わる遺伝子発現量が有意に増加したことから、ラットへの高リン食投与による褐色脂肪組織の熱産生能の向上を介して白色脂肪組織量の減少を引き起こしたと考えられる。2 つ目の実験系において、severe な高リン食 (Pi: 1.5%) は精巣上体白色脂肪組織量を減少させ、その脂肪組織における脂肪分解に関わる遺伝子発現量の増加および脂肪合成酵素遺伝子発現量の減少が観察された。また、この脂肪組織において小胞体ストレス応答遺伝子 (ATF4 および CHOP) 発現量の増加が認められた。他の研究グループの報告から、脂肪組織における過剰な小胞体ストレスは、HSL や ATGL などの脂肪分解関連遺伝子の発現を増加させて、脂肪を分解させることが示唆されているので、本研究におけるラットへの severe な高リン食投与は小胞体ストレスを介して脂肪分解を誘発することが考えられる。しかしながら、同時に脂肪組織における炎症性サイトカイン TNF α 遺伝子発現の上昇も観察されているので、高リンが脂肪組織の炎症を誘導することが示唆された。この脂肪組織における炎症は、インスリン抵抗性を誘発させる可能性があるため問題点もある。

本研究では、高リンによる脂肪量減少効果は食事からのリン濃度の違いによって褐色脂肪組織における熱産生増加、または小胞体ストレスを介した白色脂肪組織の分解が関与する可能性を示した。しかしながら、この高リンによる脂肪分解効果にはマイナスな面も考えられ、実際に肥満症の治療に応用するには更なる研究が必要である。

共同研究者

本研究の共同研究者は、徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野の Abuduli Maerjianghan および伊美友紀子である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Abuduli M, Ohminami H, Otatni T, Kubo H, Ueda H, Kawai Y, Masuda M, Yamanaka-Okumura H, Sakaue H, Yamamoto H, Takeda E, Taketani Y. Effects of dietary phosphate on glucose and lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(7):E526-38. doi: 10.1152/ajpendo.00234.2015. PubMed PMID: 26786774.