

【目的】世界的に肥満人口は増加し、過体重や肥満の是正は、2型糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）等の予防・抑止の観点から重要視される。しかし、既存の抗肥満薬は、食欲抑制や脂肪吸収阻害等、エネルギー摂取を減少させる作用が主であり、抑うつや下痢等の副作用を伴う等、問題点は少なくない。現在、エネルギー消費を増大させ、肥満や NAFLD を抑制する安全性の高い薬剤や生理活性物質が求められている。我々は最近、酸化ストレス応答転写因子 *Nrf2* を活性化するスルフォラファン（GR）が、高脂肪食肥満モデルの食餌摂取量を変化させずに、体重増加を減少させ、2型糖尿病と脂肪肝の発症を予防することを報告した。一方、*Nrf2* 遺伝子を欠損したマウスでは、GR による抗肥満・抗糖尿病効果、エネルギー消費の増大、および熱産生を担う脱共役タンパク質 *Ucp1* 発現の誘導がほぼ完全に消失していることを見出した。本研究では、1. *Nrf2* 活性化を介した GR の肥満症に対する治療効果とその分子メカニズム、2. GR の腸内環境への作用を介した NASH の改善効果を明らかにすることを目的とする。

【方法】雄性 7 週齢 C57BL/6J マウスに高脂肪食（HF）または通常食（NC）を 11 週間投与して、HF 群において肥満を誘導した。HF を継続する群と HF+GR に変更する群とし、肥満に対する GR の治療効果を 4 週間検討した。また、脂肪肝の進行型である NASH に対する GR の効果を明らかにするために、食餌性 NASH モデルである高コレステロール高脂肪食に GR を配合し検討を行った。

【結果】肥満モデルにおける検討では、GR が 2 型糖尿病と脂肪肝を合併した進行した肥満モデルにおいて、体重を軽度減少させ、インスリン抵抗性、耐糖能を改善し、脂肪肝を減弱させる治療効果がみられた。また、肝臓のマクロファージを抗炎症性の M2 優位に増加させ、肝臓への抗炎症作用が認められた。一方、NASH モデルにおいて肝臓の脂肪化、炎症、また、軽度の肝線維化が認められ、早期の NASH 病理像を呈していた。しかしながら、GR 投与群では、脂肪化、炎症、線維化に対する有意な影響は見られず、NASH に対する組織学的改善は乏しかった。

スルフォラファンの肥満、脂肪肝に対する作用

