

## 第二章 文献研究

### 一. 高脂肪食が体脂肪蓄積に及ぼす影響について

Boozer et al. (1995) は、Sprague-Dawley系雄ラットを4群に分け、トウモロコシ油を12、24、36または48%含む脂肪食を等エネルギー供給下で飼育した。その結果、6週後に食餌脂肪比率の上昇に伴って脂肪組織重量の増大が確認され、48%脂肪食群の腎周囲脂肪組織と腸間膜脂肪組織の重量が12%脂肪食群のそれらに比べて有意に大きくなった。また、Ausmanら(1981)はサルで、Romsosら(1976)はイヌで、Diersen-Schadeら(1985)はブタで、それぞれ同様の結果を得ている。ヒトについて、Alfieriら(1997)はBMI (body mass index)を基準にして、非肥満群、中等度肥満群及び重度肥満群の3群(各群50人)に分け、エネルギー摂取量と脂肪摂取量を調べた。その結果、各群間にエネルギー摂取量の差はなかったが、エネルギーに占める脂肪量は非肥満群に比べて肥満群で有意に高かったと報告している。

### 二. 高脂肪食が次世代の体脂肪蓄積に及ぼす影響について

肥満した親から生まれた子の肥満する確率は、成長するにつれて増大することがMoganら(1986)の調査で示された。Moganらは78人の健康初産父母の新生児を、両親の体重により両親正常体重群、片親過体重群、および両親過体重群の三グループに分け、出生時と出生6ヶ月後に体重と身長を測定した。その結果、新生児の体重には、各群の間に有意な差はなかったが、出生6ヶ月に片親または両親過体重群の子の体重が両親正常体重群の子に比べて重かったと報告している。

林(1991)は、Sprague-Dawley系雄ラットを、エネルギー比で脂肪を40%含む高脂肪食または5%含む低脂肪食で11世代まで飼育し、3世代より、離乳から、高脂肪食と低脂肪食の中間脂肪量を含む中間食を14週間与える条件下で、高脂肪食歴ラットでは低脂肪食歴ラットに比べて体脂肪率が高まることを認めた。

## 1. 親の体内環境が受精前の配偶子や受精後の初期胚に及ぼす影響について

Gärner ら (1990) は近交系マウスの8細胞期胚を人工的に二分割し、それぞれを同じ飼育条件下の別の里親の子宮に移植した。仔マウスの90日齢の体重を比べた結果、遺伝因子および出生後の環境因子の他、特に受精以前の配偶子あるいは初期胚が母体から受けた影響も大きいことが示唆されたと報告している。

Diamond ら (1989) は、母親の高血糖が受精卵の発生過程の初期胚の2細胞期から桑実胚までに影響を及ぼし、その影響が仔の発育障害 (発育不良、奇形) に現れる可能性を実験的に認めた。その理由として、Kimber ら (1990) は、母親の高血糖が初期胚の細胞内の遊離グルコース濃度を低下させるためによって、細胞間の付着力に関係するCa<sup>++</sup>依存性糖蛋白質の合成が阻害され、仔の発育が阻害されたと推測した。Johnson ら (1996) や Lea ら (1996) は糖尿病ラットの胚盤胞において、内部細胞塊の細胞数が正常ラットのそれと比べて、20%低下していることを認め、その原因は母親の高血糖が胚細胞内の遊離グルコース濃度を低下させ、そのことによって、胚細胞のアポトーシスを促進されたことによると推測した。この裏付けとして、Moley ら (1998) は、母親の高血糖が胚のグルコース担体含量を低下させることにより、初期胚の細胞内の遊離グルコース濃度が低下させるという事実を示した。

以上の文献に示された研究結果は、母親の高血糖などの体内環境が受精から桑実胚までの期間に受精卵に影響を与え、その後の仔の発育を阻害した可能性を示している。このような視点に立って、親の高脂肪食摂取が受精以前の配偶子あるいは初期胚に影響を与え、それが仔の成長期の体脂肪蓄積を増大させるかどうかを調べた研究は見当たらない。

## 2. 妊娠期の親の高脂肪食摂取が胎児 (仔) の発育に及ぼす影響について

Moore ら (1984) は妊娠期から母親ラットにトウモロコシ油を添加した高脂肪食

(脂肪のエネルギー比率77%)を与えると、出産直後の仔の体重と体脂肪率が、普通食(脂肪のエネルギー比率30%)を摂取した母親から得られた仔のそれらより小さくなることを認めている。それに対して、Platka-Birdら(1978)は母親ラットにラードと牛脂を混合添加した高脂肪食(脂肪のエネルギー比率65%)を与えた場合、出産直後の仔の体重と体脂肪率が、低脂肪食(脂肪のエネルギー比率5%)を摂取した母親から得られた仔のそれらとの間に差を認めなかったと報告している。Hausmanら(1991)は、脂肪(牛脂)のエネルギー比率32%の高脂肪食を妊娠期に摂取した母親から生まれた仔ラットの出生時体重は、低脂肪食(4.5%)を摂取した母親から生まれた仔ラットのそれと同等であることを認めた。しかし、同時に脂肪(トウモロコシ油)のエネルギー比率32%の高脂肪食を妊娠期に摂取した母親から生まれた仔ラットの出生時体重は、低脂肪食(4.5%)を摂取した母親から生まれた仔ラットのそれに比べて小さいことを認めた。これはMooreらやPlatka-Birdらの研究を支持するデータである。これらの研究は、妊娠期における母親の高脂肪食が仔の体脂肪蓄積に影響を及ぼすが、摂取した脂肪の脂肪酸組成の違いによって、高脂肪食でも必ずしも仔に体脂肪蓄積増大をもたらすとは限らないことを示している。

### 3. 授乳期の親の高脂肪食摂取が離乳時の仔の体脂肪蓄積に及ぼす影響について

Trottierら(1998)は、高脂肪食を摂取した母親に哺乳された仔ラットは、低脂肪食を摂取した母親に哺乳された仔ラットに比べて、離乳時に大きな腹腔内脂肪重量を持つと報告している。Martinら(1980)も、授乳期に低脂肪食を摂取した親ラットの仔に比べて、高脂肪食を摂取した親ラットの仔で離乳時の体脂肪量が大きいことを認めた。これは高脂肪食を摂取した母親から分泌された乳汁は高エネルギーで高脂肪であることによるものと考えられている(Crawford et al., 1985; Rolls et al., 1986)。しかし、高脂肪食を摂取した親から出生し、授乳された仔ラットが、その後、いかなる食餌を与えられても、低脂肪食を摂取した親から出生し、授乳された

仔ラットに比べて、体脂肪蓄積を増大させるか否かについては明らかにされていない。

### 三. 高脂肪食の脂肪組織の代謝に対する影響

本文は脂肪組織を中心にして、「脂肪組織由来のエネルギー摂取と消費の調節因子」であるレプチン (leptin)、脂肪組織に脂肪酸を取り込み、貯蔵脂肪とする鍵酵素であるリポプロテインリパーゼ (lipoprotein lipase)、貯蔵脂肪の分解にあずかる鍵酵素であるホルモン感受性リパーゼ (hormone-sensitive lipase)、これらの酵素活性の調節因子であるインスリン (insulin)、および主に脂肪組織に発現する $\beta_3$ -アドレナリン受容体、熱産生機能を担っている脱共役蛋白質 (uncoupling protein) について、高脂肪食や体脂肪蓄積との関係を述べる。

#### 1. レプチンについて

個体の体重や体脂肪量は基本的に神経系と内分泌系の調節作用によって一定に保たれていると考えられている (Jame et al., 1981; Keeseey et al., 1986)。ヒトの体重は、減食によって減量しても、減食を中止して、再摂食することにより増量して元の体重に戻り易い (Kleiber et al., 1947)。このことに関連して、1950年代から、脂肪組織に由来する液性因子が飽食因子として、中枢神経系に作用し、エネルギー摂取を調節して、体内の脂肪組織重量を一定に保つ機構が存在するという仮説が提唱されるようになった (Kennedy et al., 1953; Hervey et al., 1958)。そして、1994年に Zhang らは脂肪組織に由来する液性因子のcDNA (ob遺伝子) 単離に成功し、その産物をレプチンと命名した。

血中レプチン濃度は、体脂肪量と強い正相関を持っている (Considine et al., 1995; Lonquist et al., 1995; Hamilton et al., 1995)。動物にレプチンを投与すると、食欲と摂食量が低下し、熱産生と活動量が上昇して、体重の減少が起こる。動物の高血糖

症や高インスリン血症などの代謝内分泌異常も、レプチン投与により体重の減量前に正常化すると報告されている (Campfield et al., 1995)。これらの事実から、レプチンは「脂肪組織に由来するエネルギー摂取と消費の調節因子」とであると認められるようになった。さらにレプチン発見の約1年後にはレプチン受容体 (db遺伝子) がクローニングされた (Lee et al., 1996)。

レプチンとその受容体の両者の遺伝子発現が生殖器系 (卵母細胞、卵巣、精巣、胎盤など) にも発見されたが (Nedvidkova, 1997; Cioffi et al., 1996; Karlsson et al., 1997)、その機能については不明であり、特に胚や胎児にどのように影響するかはまだ検討されていない。

肥満者では、血中レプチン濃度が上昇しているにもかかわらず、肥満の是正が起こらないことが多いので、肥満の発症にはレプチンの作用障害、つまりレプチンに対する抵抗性の発生が関与しているとされている (Caro et al., 1996)。このことに関連して、Ravussinら (1997) はピマ・インディアンを対象にした研究で、血中レプチン濃度が体脂肪率に対応して高い肥満グループもあるが、逆に低い肥満グループもあること、さらにレプチン抵抗性型肥満とレプチン分泌不全型肥満が存在していると報告している。

高脂肪食が脂肪組織のレプチン遺伝子発現量を高めるとの報告がある (Considine et al., 1995; Lonquist et al., 1995; Hamilton et al., 1995)。Ahrenら (1997) はマウスを高脂肪食で3ヶ月飼育して体脂肪量を増大させたあと、絶食させたところ、血中レプチン濃度の低下を認めたが、その低下程度は、高炭水化物摂食群のそれより小さいことを認め、血中レプチン濃度の低下程度は絶食前の体重と関係ないと報告している。Heckら (1997) は、高脂肪食による食餌性肥満マウスにレプチン抵抗性を発生させることを示している。しかし、高脂肪食を摂取した親から生まれた仔にレプチン抵抗性が発生しやすいか、それともレプチン分泌不全が発生しやすいかは検討されていない。

## 2. リポプロテインリパーゼについて

リポプロテインリパーゼは主に脂肪組織、心筋、骨格筋、乳腺などで産生され、それぞれの毛細血管内壁に分泌されて内壁に結合し、血中の中性脂肪を脂肪酸に分解する。生成された脂肪酸は脂肪細胞では再エステル化されて、中性脂肪となり、体脂肪として蓄積されるのに対して、心筋や骨格筋では脂肪酸は主に $\beta$ -酸化系に入り、エネルギー化される (Garfinkel, 1987; Bemsadoun, 1991)。

脂肪組織のリポプロテインリパーゼ遺伝子発現量、リポプロテインリパーゼの蛋白質レベルとリポプロテインリパーゼ活性の間には正相関がある (Braun et al., 1992; Cleary et al., 1985; Ong et al., 1989)。脂肪組織におけるリポプロテインリパーゼの合成、分泌の異常は肥満の発生に強く関与すると見られている (Eckel et al., 1987; Kern et al., 1990; Bessessen et al., 1991; Cryer et al., 1981)。遺伝性肥満ラット (Zucker fatty rat) や視床下部腹内側核 (VMH) 破壊ラットでは、脂肪蓄積増大の初期より脂肪組織においてリポプロテインリパーゼ活性とリポプロテインリパーゼ遺伝子発現量が上昇するとされている。脂肪細胞分化のごく初期よりリポプロテインリパーゼの遺伝子発現は増大するとされているので、リポプロテインリパーゼは脂肪細胞分化にも重要な役割を果たしていると考えられている (Ailhaud et al., 1992)。しかし、高脂肪食を摂取した親から生まれた仔のリポプロテインリパーゼ遺伝子発現量については検討されていない。

## 3. ホルモン感受性リパーゼについて

脂肪細胞内の中性脂肪はホルモン感受性リパーゼにより脂肪酸とグリセロールに分解される (Yeaman, 1990)。脂肪蓄積増大時に、脂肪組織においてホルモン感受性リパーゼ活性は必ずしも低下しているわけではなく、脂肪分解はむしろ活発化しているとの報告が多い。Shimada et al. (1995) は脂肪組織リポプロテインリパーゼ過発

現トランスジェニックマウスを使って、リポプロテインリパーゼを過剰発現させることが肥満発生を促すか否かを調べた。その結果、リポプロテインリパーゼ遺伝子の過剰発現には、ホルモン感受性リパーゼ遺伝子の過剰発現も伴うため、肥満の発生をみることはなかったという。

親の高脂肪食摂取が、次世代の仔の脂肪組織のリポプロテインリパーゼ遺伝子発現とホルモン感受性リパーゼ遺伝子発現に同時に影響を及ぼすか否かについては、これまで検討されていない。

#### 4. インスリンについて

インスリンは肝や脂肪組織の脂肪合成を活発化し、さらに血中脂肪の脂肪組織による取り込みや蓄積を促して、体脂肪量を増大させる。

血中のインスリンとレプチン濃度の間に正相関があるとの報告がある (Havel et al., 1996; Larsson et al., 1996)。Kiefferら (1996) は膵臓の $\beta$ 細胞にレプチン受容体が存在することを発見しており、レプチンがインスリン分泌を促すと考えられている。

インスリンは毛細血管内壁のリポプロテインリパーゼ活性を高め、脂肪細胞におけるリポプロテインリパーゼの合成とその内皮細胞表面への輸送を促進すると言われている (Ong et al., 1988; Simsolo et al., 1992; Enerback et al., 1993)。

親の高脂肪食摂取が、次世代の仔の血中インスリンに影響を及ぼすか否かについては、明らかにされていない。

#### 5. $\beta_3$ -アドレナリン受容体について

アドレナリンまたはノルアドレナリンが $\beta$ -アドレナリン受容体に結合すると、脂肪分解の亢進、熱産生とエネルギー消費の亢進を引き起こす。 $\beta_3$ -アドレナリン受容体は $\beta$ -アドレナリン受容体のサブタイプであり、主に脂肪組織に発現され、熱産

生とエネルギー消費に対して、重要な役割を演じている (Emorine et al., 1989; Ktirg et al., 1993)。マウスとラットでは、褐色脂肪組織および白色脂肪組織のいずれでも  $\beta_3$ -アドレナリン受容体は  $\beta$ -アドレナリン受容体全体の70-80%を占めているので、カテコラミンによる脂肪分解の大部分が  $\beta_3$ -アドレナリン受容体を介していると考えられている (Muzzin et al., 1991; Lowell et al., 1995)。ラットとマウスの脂肪組織における  $\beta_3$ -アドレナリン受容体の減少は肥満の原因となる可能性がある。Collinsら (1994) は、ラットの肥満モデルであるZucker (fa/fa)ラットでは、正常ラットに比べて、脂肪組織の  $\beta_3$ -アドレナリン受容体 mRNAが30%に減少し、マウスの肥満モデルであるob/obマウスでは、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体がほとんど消失していることを示している。Collinsら (1997) は、食餌性肥満を誘発しやすいB/6系マウスと食餌性肥満を誘発しにくいA/J系マウスでは、高脂肪食を与えると、脂肪組織の  $\beta_3$ -アドレナリン受容体遺伝子発現量が両系統マウスのいずれでも低下したが、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体のアゴニストCL316, 243を投入すると、A/J系マウスの脂肪組織の  $\beta_3$ -アドレナリン受容体遺伝子発現量の低下と肥満が予防できるが、B/6系マウスの脂肪組織の  $\beta_3$ -アドレナリン受容体の遺伝子発現量の低下と肥満が予防できないことを示している。

親の高脂肪食摂取が、次世代の仔の脂肪組織の  $\beta_3$ -アドレナリン受容体遺伝子発現に影響を及ぼすか否かについては検討されていない。

## 6. 脱共役蛋白質UCP1、UCP2、UCP3について

UCP1 (uncoupling protein 1) は褐色脂肪組織 (BAT) のミトコンドリアに存在する熱産生のための脱共役作用をもつ蛋白質 (Himms-Hagen et al., 1984; Klaus et al., 1991; Rothwell et al., 1992)。この組織の熱産生機能の低下は体脂肪蓄積増大の一因となる (Marette et al., 1990; Marette et al., 1991)。最近になって従来のUCP1と相同性が高く、同様の機能を有すると思われるタンパク質サブタイプUCP2及びUCP3が相次いで発



見された (Fleury et al., 1997; Boss et al., 1997; Vidal-Puig et al., 1997)。UCP2はBATに特異的に発現するUCP1とは異なり、骨格筋、肺、心筋、胎盤、腎、白色脂肪、褐色脂肪、脳、肝臓など広範囲にその発現が認められている。UCP3は主に骨格筋に存在していて、マウスとラットの白色脂肪組織と褐色脂肪組織にもある程度に存在する。Surwitら (1998) は、食餌性肥満を誘発しやすいB/6系と食餌性肥満を誘発しにくいA/J系マウスでは、高脂肪食を与えると、両系統マウスの褐色脂肪組織のUCP1遺伝子発現量は同じく2-3倍に上昇したが、白色脂肪組織のUCP2遺伝子発現量は、A/J系マウスだけで上昇した。

親の高脂肪食摂取が、次世代の子の脂肪組織のUCP遺伝子発現に影響を及ぼすか否かについては不明である。

以上の調節因子と体脂肪蓄積の関係をFig. 1に示した。

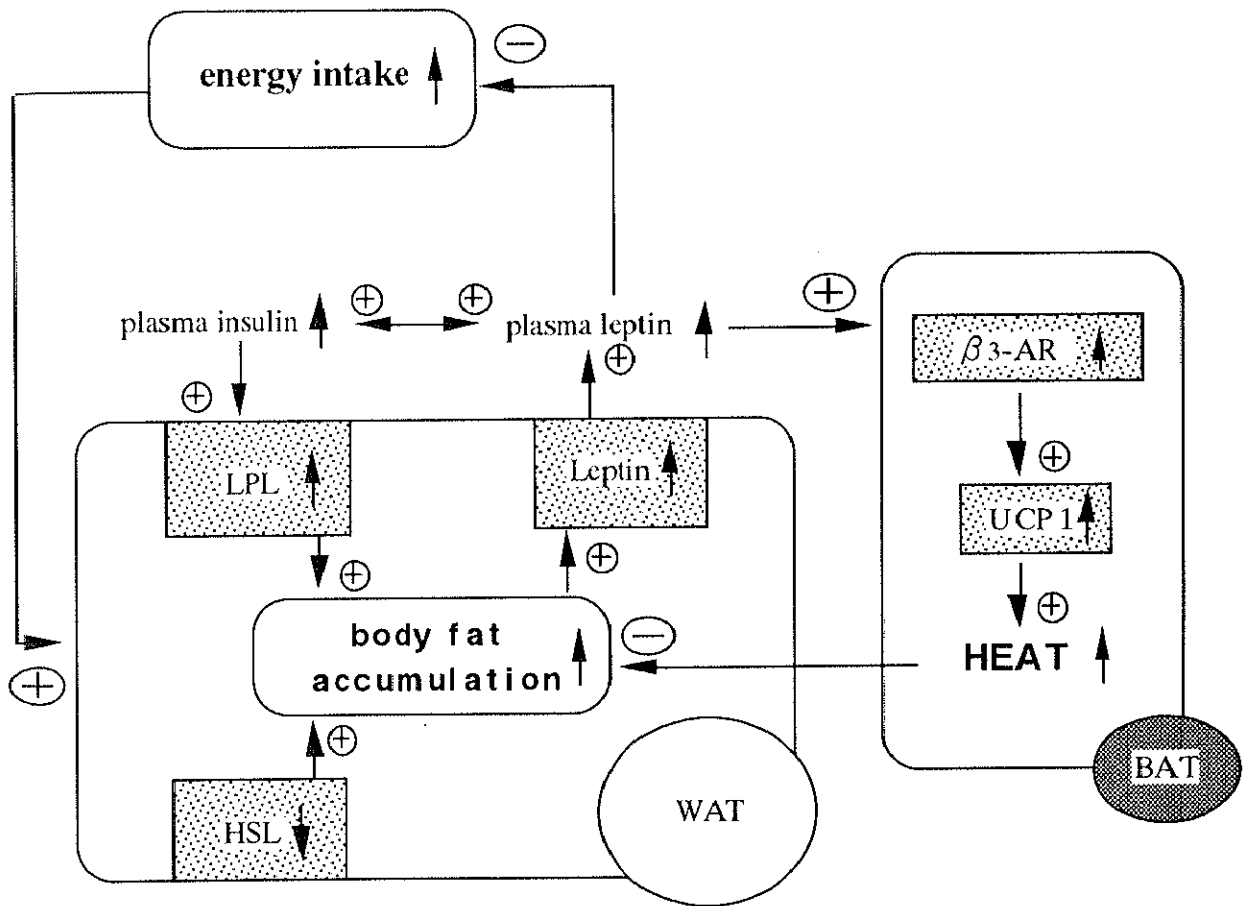


Fig.1 The relationship of body fat accumulation to plasma insulin, plasma leptin, leptin mRNA level, LPL mRNA level, HSL mRNA level,  $\beta_3$ -AR mRNA level, and UCP1 mRNA level in adipose tissue.