

アディポサイトカイン分泌異常を予防する食品素材の探索

乗鞍 敏夫

青森県立保健大学 栄養学科

Key Words ①アディポサイトカイン ② 生活習慣病 ③ 食品成分

I. はじめに

過食や運動不足などの生活習慣の偏りによって蓄積する内臓脂肪は、単なるエネルギー貯蔵組織ではなく、**人体最大のホルモン分泌組織**であることが明らかとなってきた。高血圧、脂質異常症、高血糖などの生活習慣病の発症には、脂肪細胞から分泌されるホルモン様物質の**アディポサイトカインの分泌異常が深く関与**している（図1）。

アディポサイトカインは、**善玉**（アディポネクチン、レプチンなど）と**悪玉**（TNF- α 、MCP-1など）に分類され、内臓脂肪が過剰に蓄積すると、善玉アディポサイトカインの分泌量が減り、悪玉が増加する。これらの善玉と悪玉のアディポサイトカインの分泌のバランスを維持することは、生活習慣病の予防に重要である。

肥満によって活性化したマクロファージは、脂肪細胞に浸潤して**TNF- α を過剰分泌**し、**脂肪細胞の炎症**を引き起こして、アディポサイトカインの分泌異常を引き起こすことが知られている。

II. 目的

アディポサイトカインの分泌異常は、高血圧、糖尿病などの生活習慣病を複合的に引き起こすことが明らかとなっている（図1）。本研究の目的は、**アディポサイトカインの分泌異常を抑制する食品素材**を見出すことである。

III. 研究方法（または「研究の経過」等）

1. 3T3-L1 細胞（マウス線維芽細胞）の培養と脂肪細胞への分化

脂肪細胞への分化誘導は、Adipoinducer Reagent（タカラバイオ社製）を用いて行った。分化した脂肪細胞に、10 ng/ml TNF- α （和光純薬社製）および各種食品サンプルを含む DMEM に培地交換し、16 時間培養を行った細胞を実験に供した。

2. 3T3-L1 細胞のアディポサイトカインの mRNA 量の相対定量

3T3-L1 細胞から抽出した total RNA を、PrimeScript RT Reagent Kit（タカラバイオ社製）を用いて、37°C15 分、85°C5 秒で逆転写させて cDNA を合成した。Real-time PCR には、SYBR Premix Ex Taq II を用いて、初期変性（95°C、30 秒）した後、Stage1（95°C、5 秒）、Stage2（60°C、30 秒）を 40 サイクルで行った。内部対照として Rplp1 を用いて遺伝子発現量の相対定量化し、 $2^{-\Delta\text{CT}}$ を計算した。

3. 統計解析

全てのデータは平均値±標準偏差で表記した。2 群間の平均値の差の検定は Student-t 検定を、3 群間以上の平均値の差の検定は一元配置分散分析を行った後に、Tukey 法を用いて行った。* * $p < 0.01$ および * $p < 0.05$ を有意水準とし、TNF- α 添加群との有意差を示した。統計解析は、エクセル統計 Statcel3（OMS 出版）を用いて行った。

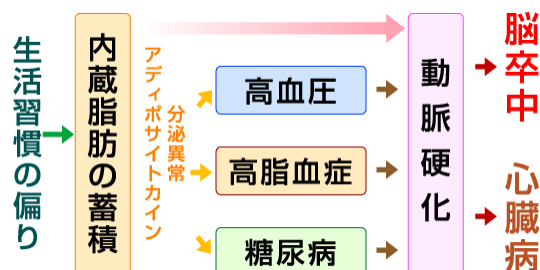
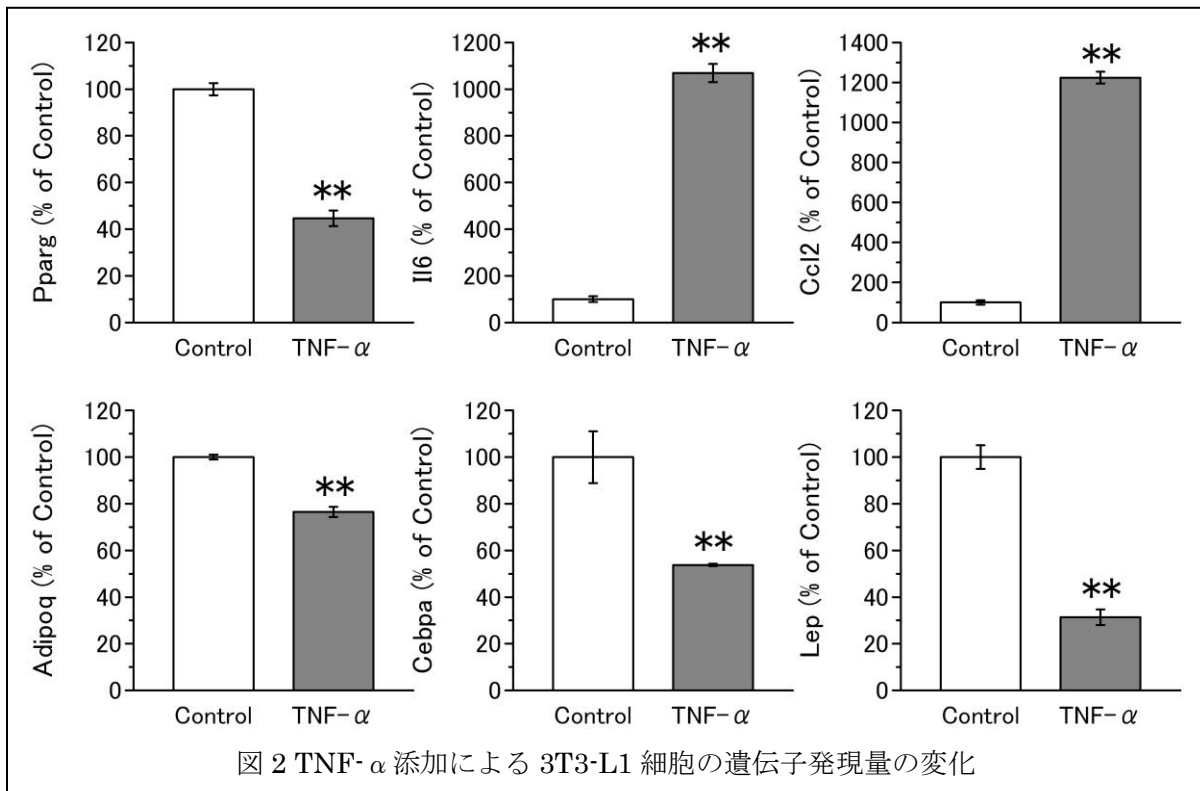


図1 アディポサイトカインと生活習慣病

IV. 結果・考察

TNF- α 添加によって、Pparg、Adipoq、Cebpa、Lep 発現量の減少、および Il6、Ccl2 発現量の増加が認められた (図 2)。なお、Pparg と Cebpa の発現量の低下は、善玉アディポサイトカイン (Adipoq、Lep) の遺伝子発現量の減少、および悪玉アディポサイトカイン (Il6、Ccl2) の遺伝子発現量の増加を引き起こすことが示唆された。これらの結果より、分化誘導をした 3T3-L1 細胞の培地に TNF- α を添加することで、脂肪細胞のアディポサイトカインの分泌異常を引き起こすことが明らかとなった。TNF- α 添加によるアディポサイトカインの分泌異常は、バイアリニンA、レスベラトロール、フコキサンチン、オルニチン、キャベジン、タウリン、 γ -アミノ酪酸による抑制効果は認められなかったが、物質 X、物質 Y (ともにアミノ酸系の生理活性物質) によって、TNF- α 添加による Pparg と Adipoq の発現量の減少を有意に抑制した。なお、インスリン感受性を亢進させるアディポネクチン遺伝子 (gene symbol : Adipoq) の転写活性を調節するプロモーター領域には PPAE が存在し、脂肪細胞の分化に必要不可欠な PPAR γ (gene symbol : Pparg) が結合することでアディポサイトカインの産生が促進されることが明らかとなっている。つまり、食品由来の物質 X と物質 Y は、TNF- α 添加による PPAR γ の遺伝子発現量の減少を抑制することで、アディポネクチンの分泌量の減少を抑制することが示唆された。なお、3T3-L1 細胞が分泌するアディポネクチンの分泌量は、TNF- α 添加によって減少することを明らかとしており (Data not shown)、今後は物質 X、物質 Y が、アディポネクチンの分泌量の減少に対する生理活性の評価を計画している。なお、本研究により食品成分の生理活性の評価系を構築することができたため、今後は継続してアディポサイトカインの分泌異常を抑制する食品成分のスクリーニング評価を行っていく。



V. 発表 未発表