

氏名 肥 田 嘉 文  
 学位(専攻分野) 博士 (農 学)  
 学位記番号 論農博第2277号  
 学位授与の日付 平成12年1月24日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当  
 学位論文題目 Studies on the mechanism regulating the formation of adipose tissue by food constituents  
 (食品成分による脂肪組織の形成制御機構に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 伏木 亨 教授 佐々木隆造 助教授 井上國世

### 論 文 内 容 の 要 旨

はじめに：肥満は余剰のエネルギーが脂肪として脂肪組織に蓄積される現象である。近年、体内における脂肪蓄積を腹腔内の門脈系に存在する脂肪組織である「内臓脂肪型」と「皮下脂肪型」に区別する概念が導入されるようになった。特に、内臓脂肪型の肥満は生活習慣病の発症と密接に関わるため、その蓄積を防ぐことは健康を保つ上で重要である。

生体には、エネルギーを脂肪として貯蔵する白色脂肪組織(WAT)と褐色脂肪組織(BAT)が存在し、後者は脂肪を酸化分解して熱として放出する熱産生機能を担っている。脂肪蓄積を抑制するには、WATを構成する脂肪細胞の過剰形成を阻害し、BATのエネルギー消費機能を活性化させることが重要である。

本研究では、食品成分によって脂肪蓄積を制御する方法を探るため、非侵襲で実験動物の脂肪蓄積状況を把握するための方法を開発した。また脂肪蓄積の抑制作用を持つ成分について、その作用機構を動物実験、細胞レベル、あるいは遺伝子レベルで検討した。その主な内容は以下の通りである。

1. 食品成分による脂肪蓄積抑制作用を検討するにあたり、実験動物の腹腔内脂肪蓄積を経時的にモニターするため、臨床の場で汎用されている超音波診断装置を利用して、実験小動物の腹腔内脂肪の非侵襲的検出系を開発した。ヒト表層用プローブを腹部に密着させ、腎静脈が映る位置で腎臓周囲の脂肪断面積を算出した。この腎周囲脂肪断面積と屠殺後に測定した腎周囲脂肪組織重量との間には高い相関( $r=0.975$ ,  $p<0.0001$ )が見られた。同一ラットを用いて、6週齢の時点から1週間おきに経時的な測定を行ったところ、腎周囲脂肪断面積の増加の様子を観察することができた。以上より、超音波法は非侵襲的に、飼育前段階での腹腔内脂肪の蓄積状態によるラットの選別、また飼育過程における腹腔内脂肪蓄積の変動追跡等に利用できることが明らかとなった。

2. 脂質代謝の改善効果などの薬理的な作用が報告されているカツオ、サケ、ニシンといった魚類に含まれる脂肪、すなわち魚油を取り上げ、脂肪蓄積に及ぼす影響を種々の食用油脂と比較し、特にエネルギー消費に対する作用の面から検討し、魚油摂取群では動物性油脂であるラード摂取群と比較して脂肪重量が低いことを明らかにした。脂肪を蓄積しやすい系統であるC57BL/6J系マウス(♂)を用いた実験でも、魚油摂取群はラード摂取群と比べて腎周囲、副精巣周囲、腸間膜の各脂肪組織重量が有意に少ないことを示した。BATにおける脱共役タンパク質(UCP) mRNAの発現量を見たところ、UCP1、UCP3については両群同様であったがUCP2の発現量が魚油摂取群で増加していた。UCP2は全身の組織に広く分布しており、魚油摂取群では全身的なエネルギー消費が充進していることが推察された。

3. 魚油中には他の食品と比べてビタミンD(VD)が著しく高濃度含まれている。5週齢のWistar系ラット(♂)に活性型VDである1,25ジヒドロキシVDをコーン油に溶解して毎日経口投与したところ、UCPの発現量は1,25ジヒドロキシVD投与群において有意に増加し、腎周囲、副精巣周囲、腸間膜、皮下の各脂肪組織重量が減少する傾向にあった。

4. 白色脂肪組織を構成する脂肪細胞は、前駆脂肪細胞の分化過程を経て、脂肪をため込んだ成熟脂肪細胞となる。そこで、この分化過程を阻害して脂肪蓄積を抑制する成分の作用を解析するための細胞培養系を確立した。最近になり、脂肪細

胞の分化過程の進行には核内受容体、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)  $\gamma$  の存在が必須であることが明らかとなり、特にその発現レベルに与える影響についても考察した。PPAR $\gamma$  の特異的リガンドである、チアゾリジン誘導体を通常の分化誘導条件に添加して用いたとき、前駆脂肪細胞の分化は速やかに、かつ強力に促進された。この系に、魚油中に高い割合で含まれるビタミン D (活性型の 1, 25 ジヒドロキシ VD) を加えると、分化は濃度依存的に顕著に抑制された。細胞の形態学的観察の結果は、この結果を支持するものであった。さらに、1, 25 ジヒドロキシ VD は分化誘導に伴う PPAR $\gamma$  発現量の増加を分化の初期段階で抑制した。これより、脂肪細胞の分化過程の鍵を握る PPAR $\gamma$  の発現抑制を介したビタミン D の脂肪蓄積抑制作用の機構が明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

肥満は余剰のエネルギーが脂肪として脂肪組織に蓄積される現象である。特に、内臓脂肪型の肥満は生活習慣病の発症と密接に関わるため、その蓄積を防ぐことは健康を保つ上で重要である。本研究では、食品成分によって脂肪蓄積を制御する方法を探るため、非侵襲で実験動物の脂肪蓄積状況を把握するための方法を開発した。また脂肪蓄積の抑制作用を持つ成分について、その作用機構を動物実験、細胞レベル、あるいは遺伝子レベルで検討した。評価すべき主な点は次の通りである。

1. これまで、実験動物飼育中に脂肪の蓄積を経時的に追跡することは困難であったが、本研究では、超音波エコー診断装置を用いた実験小動物の非侵襲的な腹腔内脂肪蓄積検出系を開発した。この超音波法で求めた脂肪蓄積量は、腎周囲脂肪の重量と高い相関性があり、飼育前段階での腹腔内脂肪の蓄積状態によるラットの選別や飼育過程における腹腔内脂肪蓄積の変動追跡等に利用できることを明らかにした。

2. ラット及びマウスを用いた長期飼育実験により、食用油脂のうち魚油には、生活習慣病の発症と関連する腹腔内脂肪の蓄積を低減する効果があることを明らかにした。またその効果には、脱共役タンパク質 (UCP) の発現増強が関与していることを示唆した。また、魚油に高い割合で含まれるビタミン D が UCP の発現を増強することを示した。

3. 前駆脂肪細胞の分化進行に必須の因子であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 PPAR $\gamma$  の発現抑制を介してビタミン D が脂肪細胞の分化を阻害していることを、培養脂肪細胞の系を用いて明らかにした。この結果より、ビタミン D は UCP の発現増強を介してエネルギー消費を増すとともに、脂肪細胞の分化を抑制する両方の効果を持つことを示唆した。

以上のように、本論文は、非侵襲で実験動物の腹腔内脂肪蓄積をモニターする方法を開発するとともに、魚油中に高濃度に存在するビタミン D が脂肪組織におけるエネルギー消費の活性化と新生脂肪細胞の形成抑制の 2 つの面で脂肪蓄積抑制作用を持つことを示しており、栄養化学、ビタミン学、脂質生化学、並びに細胞生物学に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成 11 年 11 月 11 日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士 (農学) の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。