

生活習慣病の発症と予防における温度環境の役割

Role of thermal environment on the development of life-style diseases and its prevention

山 下 均

Hitoshi YAMASHITA

要 旨

体温調節機能はエネルギー代謝と密接にかかわり、肥満や種々の生活習慣病の発症と関連する。近年、メタボリックシンドロームの主因となる内臓脂肪型肥満の増加は大きな社会問題となっており、その予防法の開発が急務となっている。我々は、体温調節の中心となる熱産生機能に関してヒトと類似の性質をもつマウスを用いて、肥満予防法の開発を進めている。本稿では、機能性化合物による新しい抗肥満メカニズムの解明に関する研究の現状について報告する。

キーワード：肥満、体温調節、熱産生、熱放散、UCP1、エボジアミン、脂肪細胞

はじめに

ヒトを含む恒温動物において、熱産生と熱損失のバランスにより調節される体温調節機能は最も重要な生理機能の一つである。近年、この体温調節にかかわる分子がエネルギー代謝においても極めて重要な役割を担い、その機能低下が肥満や糖尿病などの種々の生活習慣病と関連することが明らかとなってきた¹⁾。肥満では、余剰のエネルギーが中性脂肪として白色脂肪組織（一般的にいう脂肪組織）に大量に蓄積されるが、脂肪組織には熱産生機能を有し、白色脂肪組織とは全く性質の異なる褐色脂肪組織が存在する。この褐色脂肪組織のミトコンドリアに存在する脱共役蛋白質（Uncoupling protein-1, UCP1）は中性脂肪を燃焼することによりエネルギーを消費して熱を生み出す機能を有することから注目を集めてきた。このUCP1はヒトでは年齢とともに減少し、成人ではほとんど検出できないことから、UCP1の消失と生活習慣病の発症との関連に興味を持たれている。我々は現在までに、UCP1を遺伝的に欠損

するマウス（UCP1-KOマウス）が高脂肪食の摂取により肥満となることを明らかにし、このマウスがヒトの肥満ならびに生活習慣病を研究するための良いモデル動物となることを報告してきた²⁾。本研究では、UCP1-KOマウスを用いて肥満および生活習慣病の発症における温度環境の役割を明らかにし、それらの予防法・治療法を開発することを目的とする。

UCP1-KOマウスにおける体温調節

従来の研究から、UCP1を有する野生型マウスは寒冷耐性があり、低温環境下（～4℃）でも生存することができるが、UCP1-KOマウスは低温環境下では急速に体温低下をきたし生きていくことができないことが明らかとなっている。しかし、UCP1-KOマウスは温和な室温環境下（～23℃）では正常に生きていくことができる。それでは、UCP1による熱産生は温和な室温環境下では必要のない機能なのであろうか？この疑問を明らかにするために、およそ23℃の温度環境下における野

生型マウスとUCP1-KOマウスの体表からの熱放散反応をサーモグラフィー（赤外線検出器）を用いて検討した。その結果、UCP1-KOマウスは通常の室温環境下においてもUCP1の欠損による熱産生機能の低下を補うために末梢血管を強く収縮し、体表からの熱放散（熱損失）を抑制することにより体温を調節・維持していることが判明した³⁾。また、熱放散の抑制はエネルギー消費の抑制を意味すると考えられ、このことがUCP1-KOマウスが高脂肪食を摂取した場合に肥満になり易い原因となっていると考えられた。それでは、熱放散の促進だけでUCP1-KOマウスの肥満を予防することができるのであろうか？

UCP1-KOマウスの肥満に対するエボジアミンの効果

唐辛子の辛み成分であるカプサイシンは、体表からの熱放散促進作用を有し抗肥満作用があると考えられているが、その作用メカニズムは十分理解されていない。実際に、動物実験ではカプサイシンは摂食量を強く阻害してしまうために、その効果が熱放散に伴うエネルギーの消費なのか摂食阻害なのかを判別することが困難である。そこで、我々はカプサイシンと同様の熱放散促進作用を有するが辛みのない生薬ゴシュユ（*Evodia rutaecarpa*）由来のエボジアミンに注目し、UCP1-KOマウスを用いてエボジアミンの抗肥満作用を検討した。もし、カプサイシンやエボジアミンの抗肥満作用がUCP1熱産生によるエネルギー消費の増加のみに依存するならば、エボジアミンはUCP1-KOマウスの肥満を抑制することができないはずである。しかし予想に反して、エボジアミンは高脂肪食によるUCP1-KOマウスの肥満の進展を野生型マウスと同様に強く阻害することが明らかとなった。すなわち、0.03%のエボジアミンを添加した高脂肪食を2ヶ月間摂取したマウスでは、高脂肪食のみを摂取したマウスに比べて、摂食量に差はみられなかったが、体重、脂肪組織量、血中レプチンおよびインスリン量などの有意な低下が観察された。また、肥満に伴う脂肪肝の改善なども認められ、エボジアミンがUCP1機能に依存しない抗肥満作用を有することが明らかとなった。

エボジアミンの抗肥満作用

それでは、エボジアミンはどのような作用メカニズムで抗肥満作用を発揮するのであろうか？肥満が進行する過程では、脂肪細胞は過剰なエネルギーを中性脂肪としてより多く蓄えるために肥大化するが、それと同時に、脂肪細胞の数の増加が肥満の進展における重要な要素となる。そこで我々は、エボジアミンの脂肪細胞に対する直接作用を3T3-L1脂肪前駆細胞（未分化の脂肪細胞）培養系を用いて検討した。その結果、エボジアミンは3T3-L1脂肪前駆細胞の成熟脂肪細胞への分化と中性脂肪の蓄積を用量依存的に阻害することが明らかとなった。また、3T3-L1細胞の分化誘導培地中に1 μ Mのエボジアミンを添加し経時的に細胞を解析した結果、脂肪細胞分化に必須の遺伝子群の転写誘導において重要な役割を果たすC/EBP β およびPPAR γ 蛋白質の発現が強く阻害されていることが判明した。成熟脂肪細胞に対するエボジアミンの効果は現在のところ認められていない。以上の結果は、エボジアミンが脂肪細胞分化過程の初期のステップで作用し、分化に必須の遺伝子群の発現を抑制し脂肪細胞分化を阻害することを示すものと考えられた。現在、エボジアミンの脂肪細胞分化阻害の分子機構についてさらに検討を進めている。

おわりに

最近大きな社会問題となっているメタボリックシンドロームは、内臓脂肪型肥満を主因とし加齢と共に増加する。肥満が進展する原因としては、食生活の欧米化による高脂肪の食事の摂り過ぎや運動不足などが指摘されてきた。加えて、我々の研究からUCP1熱産生機能の喪失が肥満進展の素因となることが明らかとなってきた。現代人がおかれたこれらの環境要因と遺伝要因の影響を踏まえた上で、メタボリックシンドロームをはじめとする生活習慣病の予防法を開発していく必要がある。その意味において、エボジアミンの作用メカニズムのさらなる理解は、新しい抗肥満、抗メタボリックシンドロームの分子機構の解明と予防法の開発に道を拓くものとして期待される。

引用文献

- 1) 山下 均. 老化と熱産生機能低下. 日本医事新報, 4255: 30-32, 2005.
- 2) Kontani, Y., Wang, Z., Kimura, K., Inokuma, K., Saito, M., Suzuki-Miura, T., Wang, Z., Sato, Y., Mori, N., and Yamashita, H. UCP1 deficiency increases susceptibility to diet-induced obesity with age. *Aging Cell*, 4: 147-155, 2005.
- 3) Wang, Y., Kimura, K., Inokuma, K., Saito, M., Kontani, Y., Kobayashi, Y., Mori, M., and Yamashita, H. Potential contribution of vasoconstriction to suppression of heat loss and homeothermic regulation in UCP1-deficient mice. *Pflüger Arch.-Eur. J. Physiol.*, 452: 363-369, 2006.

著 者

山下 均 (Hitoshi YAMASHITA)

中部大学生命健康科学部生命医科学科、教授。1980年名古屋大学農学部農芸化学科卒。旭化成工業医薬開発センター主査、防衛医科大学校助手、国立長寿医療センター室長、および名古屋大学大学院医学研究科助教授を経て2006年4月より現職。医学博士。専門は分子遺伝学、老化基礎科学。主な研究テーマは体熱制御の分子機構の解明と老化や生活習慣病発症におけるその役割。