

CLAが脂質代謝に与える影響- マウスおよびラットの報告

マウス

■体脂肪減少・・・著明

(Park Y. et al. 1997, West DB et al. 1998, など)

●エネルギー代謝亢進 (West DB et al. 2000など)

●肝臓脂肪酸酸化亢進 (Belury MA et al. 1997など)

●脂肪細胞アポトーシス (Tsuboyama-Kasaoka N et al. 2000 など)

■肝臓脂肪蓄積 (Belury MA et al. 1997, Tsuboyama-Kasaoka N et al. 2000 など)

●肝臓脂肪酸合成亢進 (Clement L et al. 2002, Takahashi Y et al. 2003)

●Cd36およびVLDL受容体の発現上昇 (Degrace P et al. 2006)

■インスリン抵抗性の増加 (Tsuboyama-Kasaoka N et al. 2000, Clement L et al. 2002など)

ラット

■体脂肪減少・・・マウスより緩慢

(Yamasaki M. et al. 1998 など、否定する報告もMirand PP et al. 2004など)

●エネルギー代謝亢進 (Nagao K et al. 2003)

●肝臓脂肪酸酸化亢進 (Moya-Camarena SY et al. 1999など、否定する報告もJones PA et al. 1999など)

■肝臓・血清脂肪減少 (Nagao K et al. 2005など)

■インスリン感受性増加 (Houseknecht KL et al. 1998など)

■血圧降下 (Nagao K et al. 2003)

CLAが脂質代謝に与える影響-ヒトでの報告

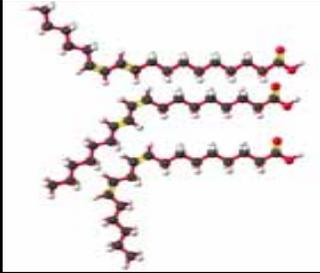
体脂肪減少(Blankson H et al. 2000, Smedman A, Vessby B. 2001, Thom E et al. 2001, Mougios V et al 2001, Riserus U et al. 2002, Kamphuis MM. 2003, Gaullier JM et al. 2004, Gaullier JM et al. 2005 計8報)

体脂肪不変(Zambell KL et al. 2000, Medina EA et al. 2000, Kreider RB et al. 2002, Petridou A et al. 2003, Brandolini M et al. 2004, Whigham LD et al. 2004, Desroches S et al. 2005 計7報)

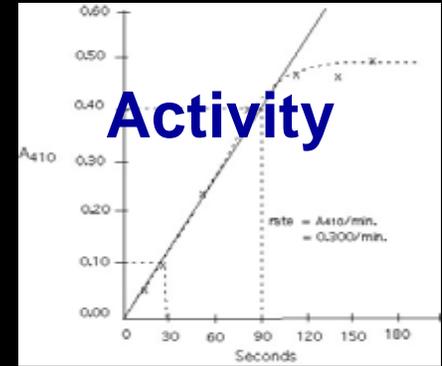
インスリン感受性増加あるいは不変(Eyjolfson V et al. 2004, Medina EA et al. 2000, Smedman A et al. 2001, Eyjolfson V et al. 2004, Moloney F et al. 2004)

インスリン抵抗性の増加(Riserus U et al. 2004, Riserus U et al. 2004, Riserus U et al. 2002)

CLA



脂肪酸合成系酵素
脂肪酸酸化系酵素

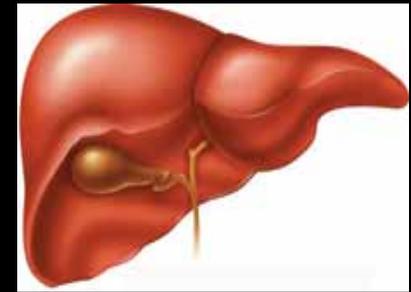


実験食

1. 1% リノール酸
2. 1% パルミチン酸
3. 1% CLA

21 d

ICR マウス

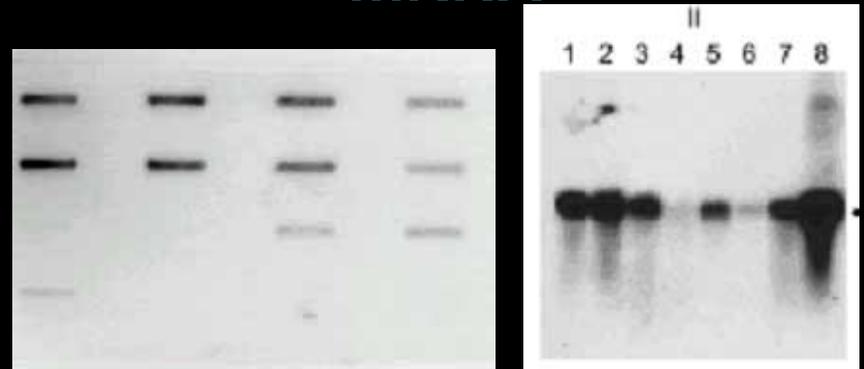


肝臓

食餌脂質濃度はパーム油添加により15%に調製

mRNA

Slot and Northern blot hybridization



実験食の脂肪酸量

| 脂肪酸量 (g/100 g飼料) | 実験食 | | |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | リノール酸 | パルミチン酸 | CLA |
| 16:0 | 5.92 | 7.31 | 5.91 |
| 18:0 | 0.60 | 0.56 | 0.60 |
| 9c-18:1 | 5.27 | 5.01 | 5.27 |
| 9c,12c-18:2 | 2.27 | 1.21 | 1.22 |
| CLA | | | |
| 9c,11t-/9t,11c-18:2 | 0.00 | 0.00 | 0.49 |
| 10t,12c-18:2 | 0.00 | 0.00 | 0.51 |
| 9c,11c-/10c,12c-18:2 | 0.00 | 0.00 | 0.03 |
| 9t,11t-/10t,12t-18:2 | 0.00 | 0.00 | 0.02 |
| Total CLA | 0.00 | 0.00 | 1.06 |

CLAがICRマウスの組織重量と肝臓脂質レベルに与える影響

食餌脂肪酸

リノール酸

パルミチン酸

CLA

組織重量

(g/100 g 体重)

睾丸周辺白色脂肪組織

2.94 ± 0.56

3.00 ± 0.43

1.05 ± 0.12*

腎臓周辺白色脂肪組織

1.07 ± 0.25

1.00 ± 0.14

0.14 ± 0.02*

肝臓

5.73 ± 0.13

5.47 ± 0.15

10.7 ± 0.6*

肝臓脂質

(μmol/100 g 体重)

トリアシルグリセロール

314 ± 78

381 ± 108

2902 ± 389*

コレステロール

50.9 ± 5.3

53.0 ± 4.9

156 ± 17.0*

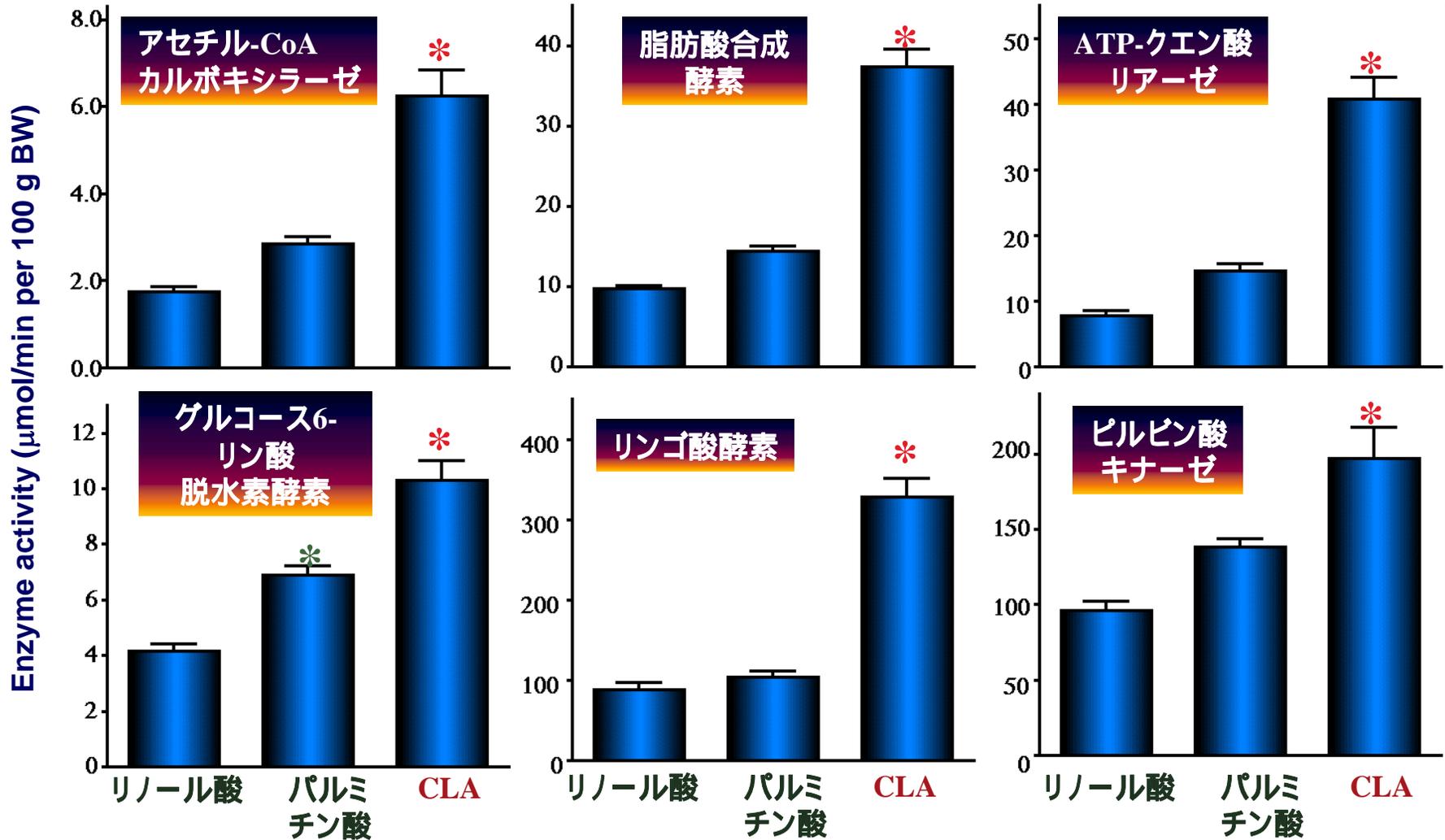
リン脂質

223 ± 8

210 ± 7

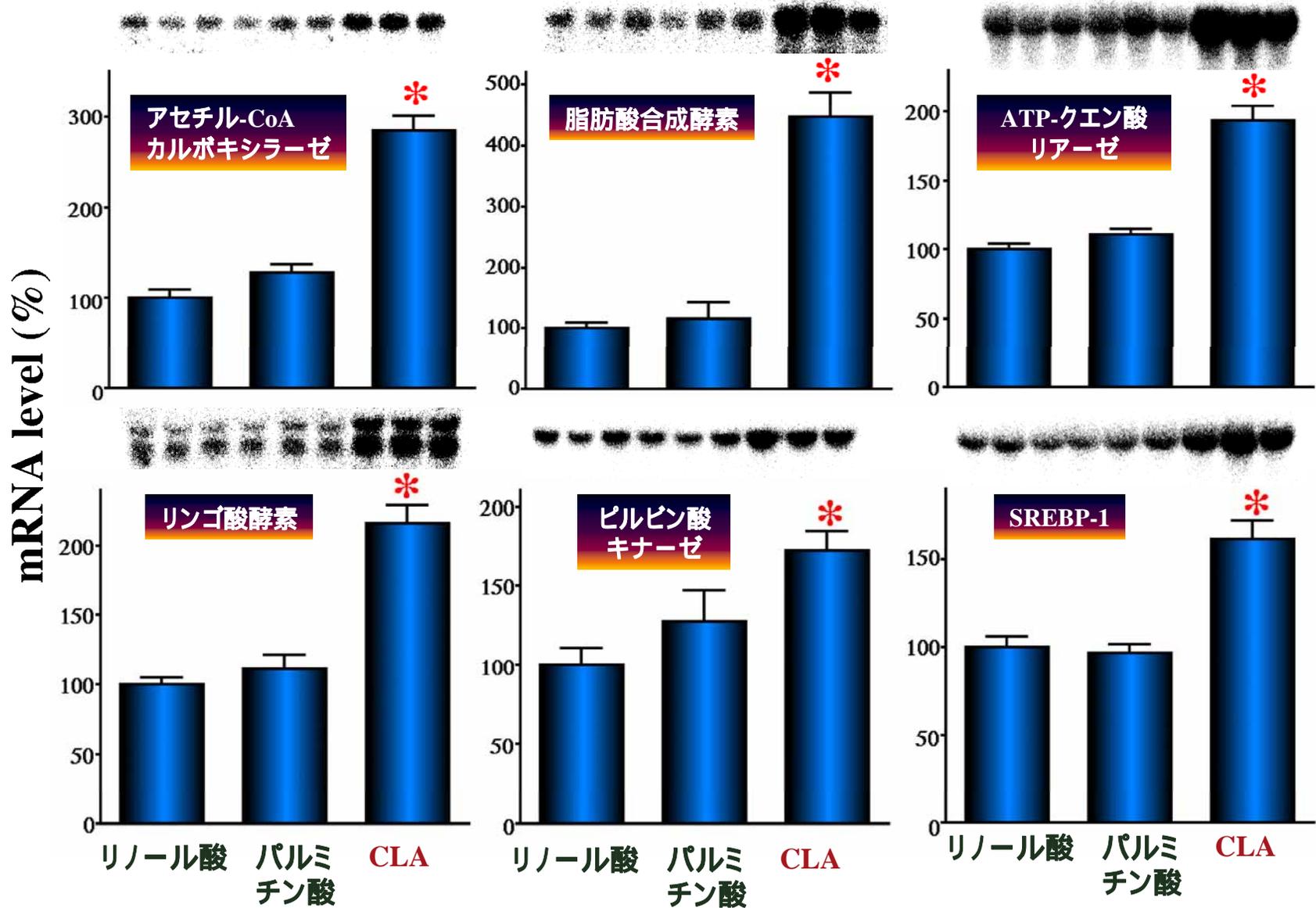
323 ± 12*

CLAが肝臓の脂肪酸合成系酵素の活性に与える影響



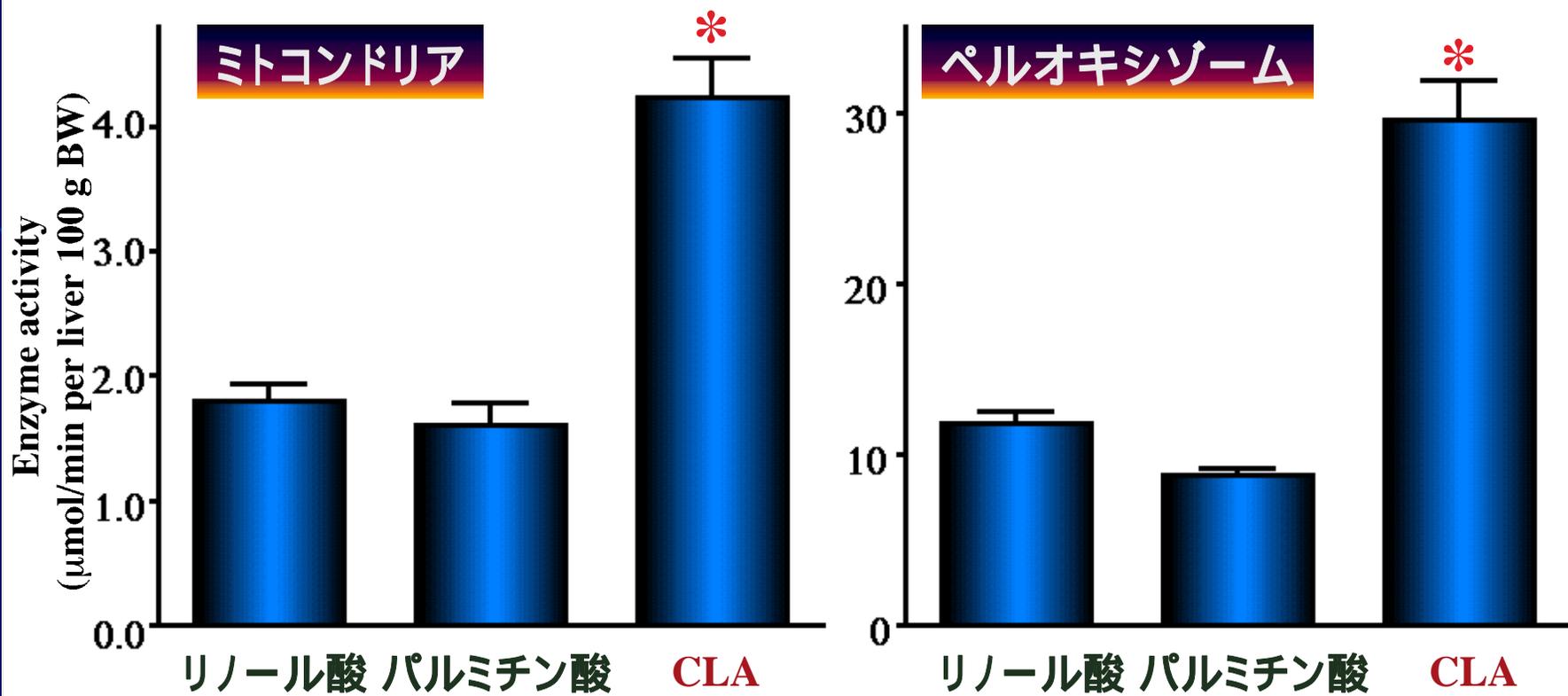
* $p < 0.05$ vs リノール酸, パルミチン酸, * $p < 0.05$ vs リノール酸

CLAがマウス肝臓脂肪酸合成系酵素のmRNA量に与える影響



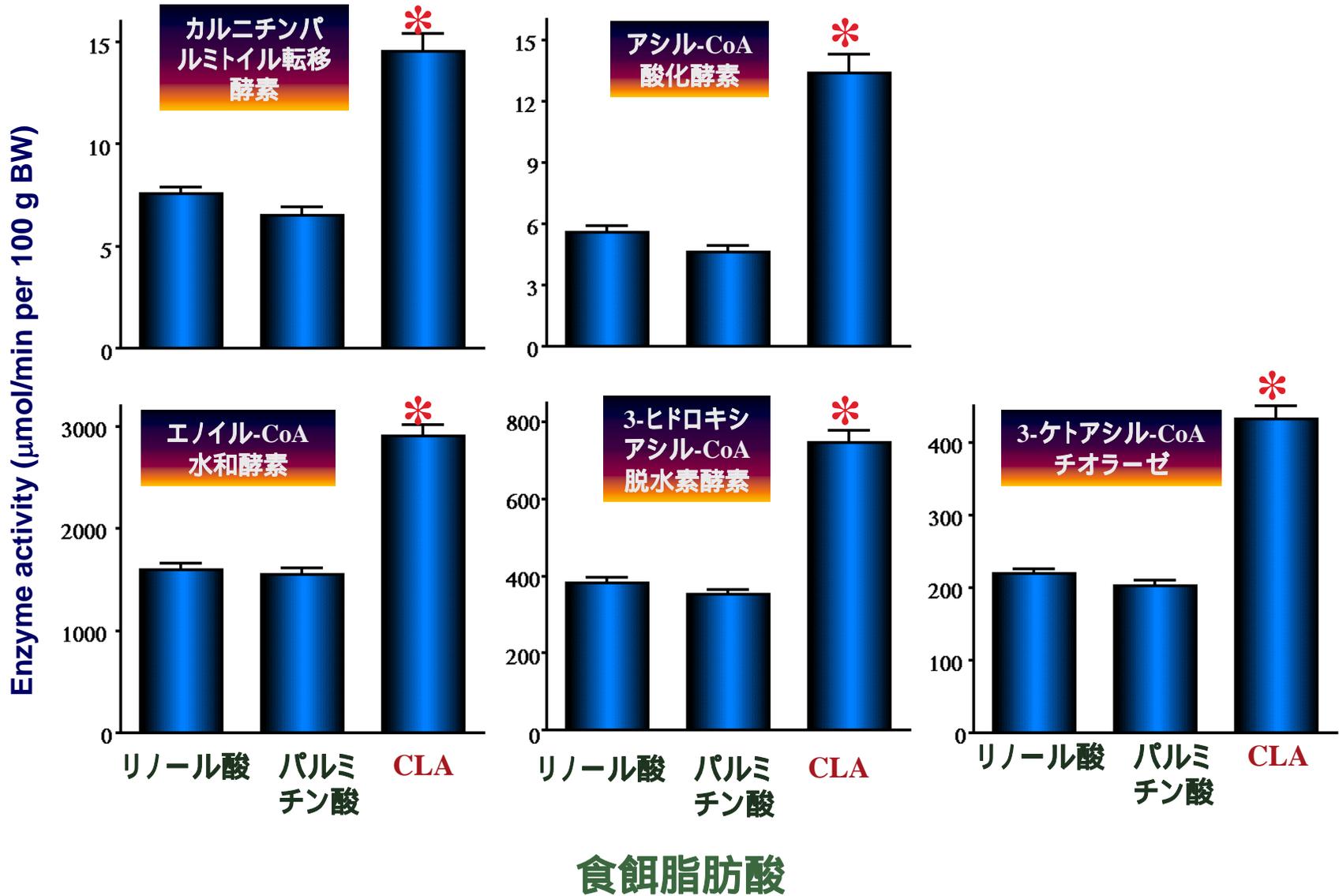
食餌脂肪酸

CLAがマウス肝臓の脂肪酸酸化活性に与える影響

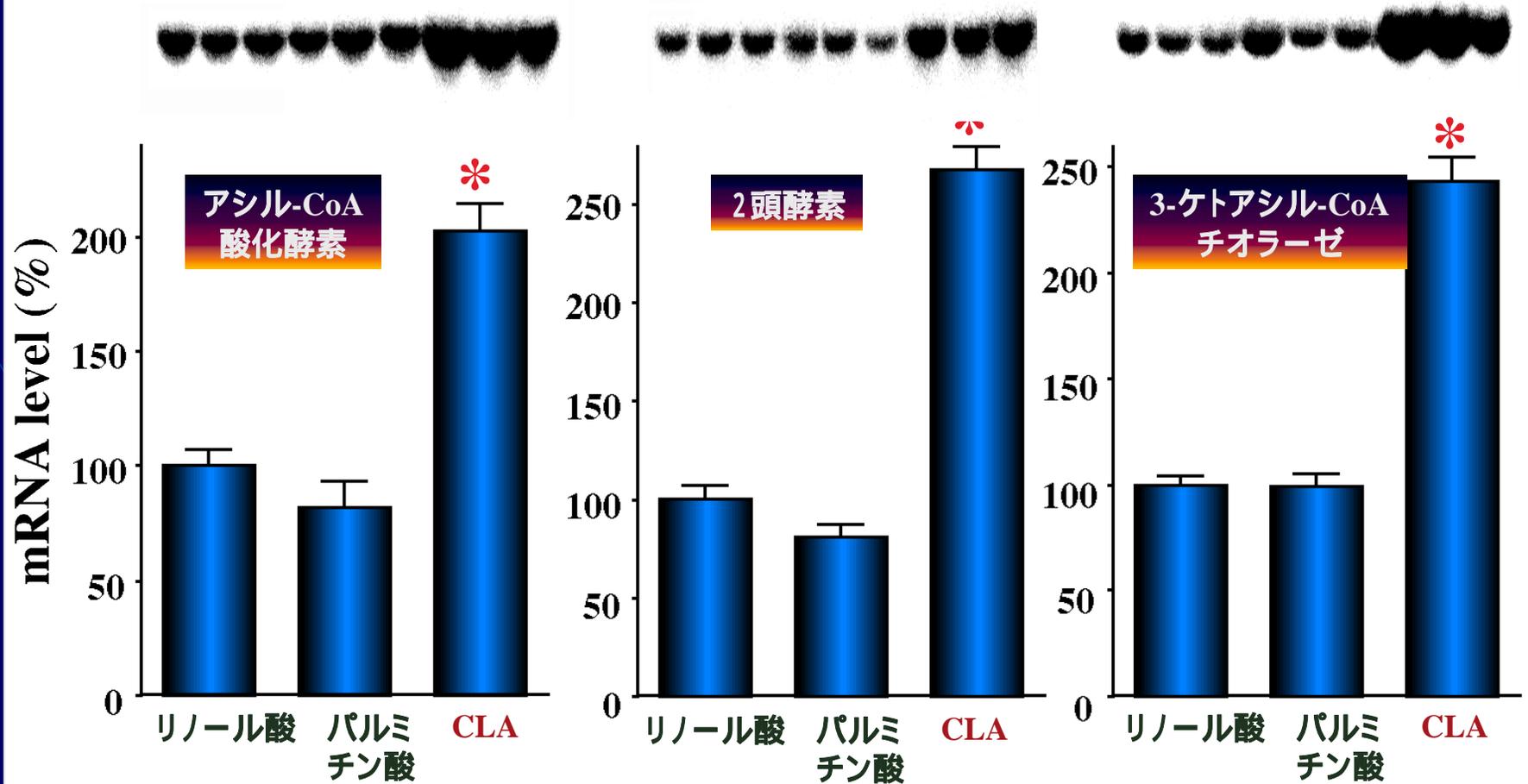


食餌脂肪酸

CLAがマウス肝臓の脂肪酸酸化系酵素の活性に与える影響

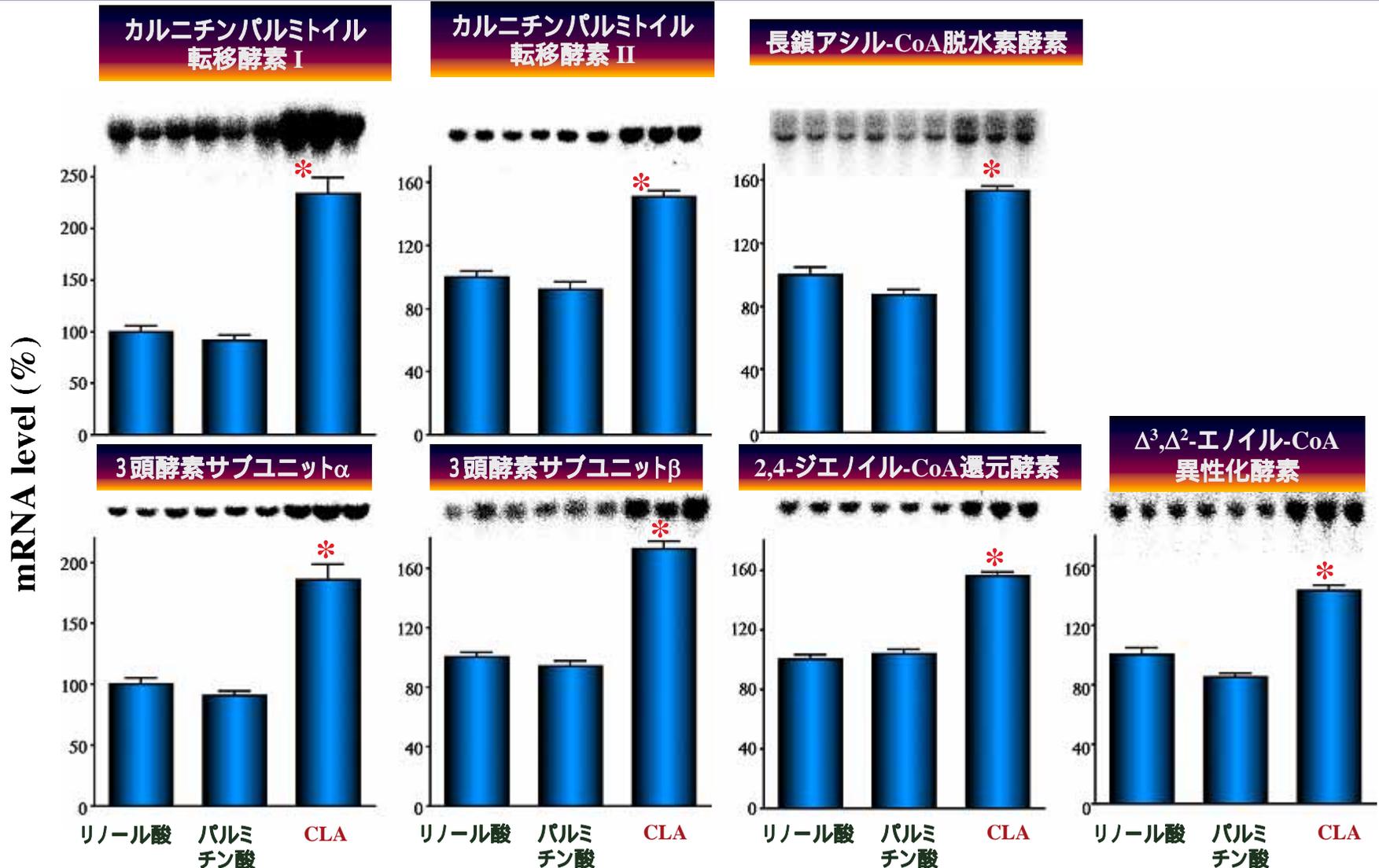


CLAがマウス肝臓ペルオキシソームの脂肪酸酸化系酵素のmRNA量に与える影響



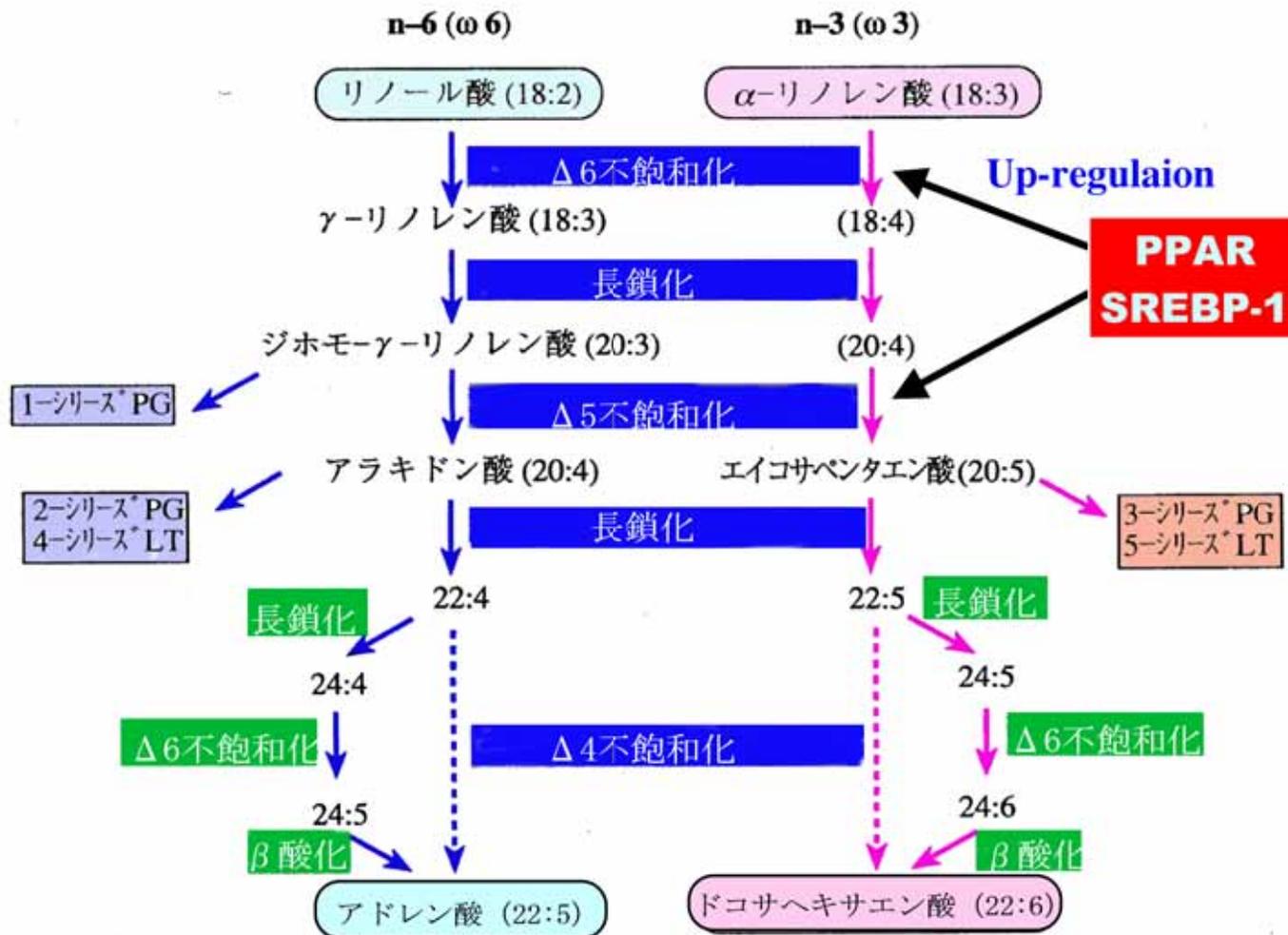
食餌脂肪酸

CLAがマウス肝臓ミトコンドリアの脂肪酸酸化系酵素の mRNA量に与える影響



食餌脂肪酸

多価不飽和脂肪酸の体内変換

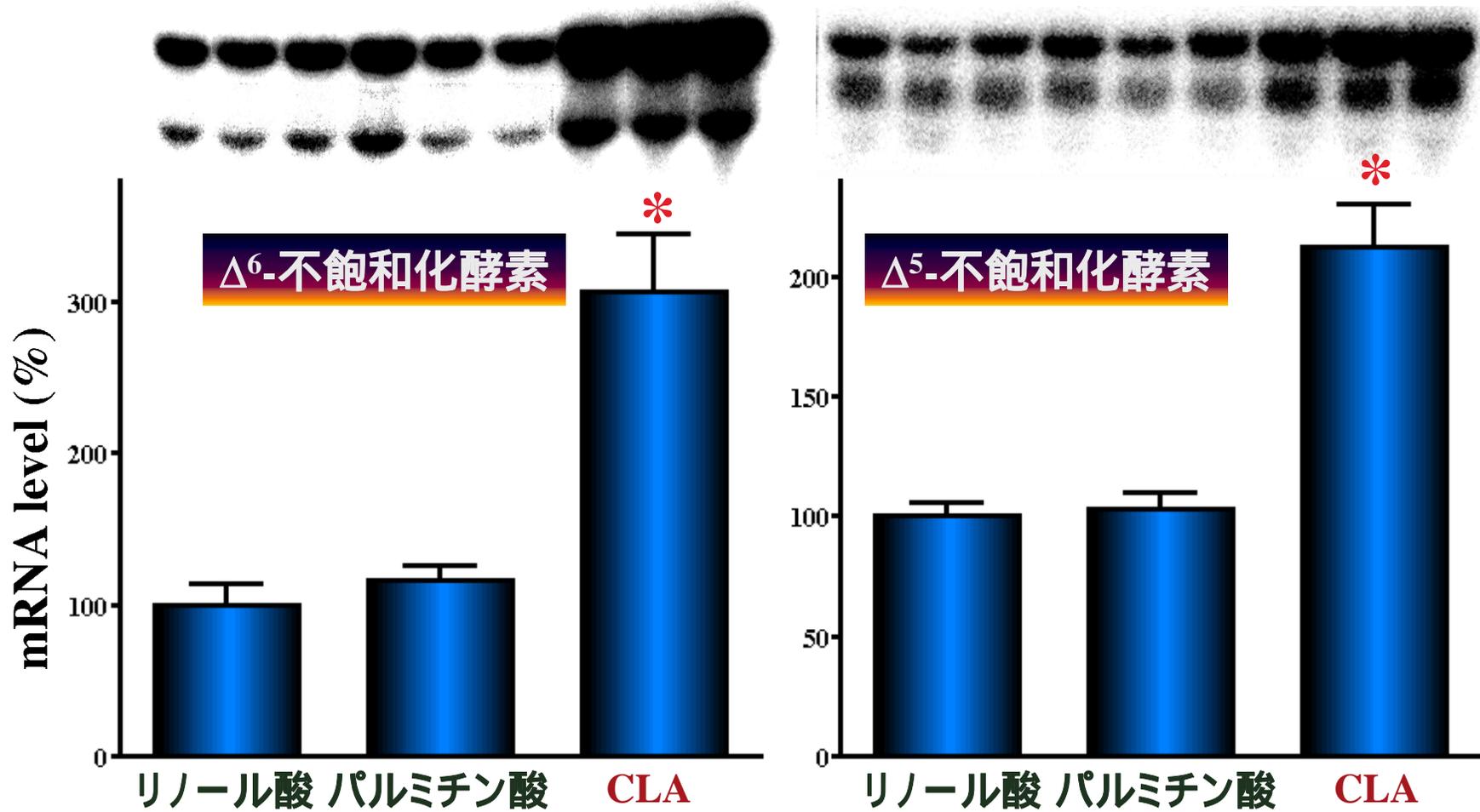


多価不飽和脂肪酸の代謝

PG：プロスタグランジン，LT：ロイコトリエン

* Δ6 不飽和化：カルボキシル基から数えて6番目の炭素に二重結合を導入する反応

CLAがマウス肝臓の Δ^6 - および不飽和化酵素の活性に与える影響



食餌脂肪酸

CLAによる脂質代謝系酵素の遺伝子発現調節



PPAR

活性化

遺伝子発現上昇

SREBP-1

脂肪酸酸化系酵素 ↑

カルニチンパルミトイル転移酵素 I, II, 3頭酵素, 3-ケトアシル-CoAチオラーゼ, アシル-CoA酸化酵素, 2頭酵素

多価不飽和脂肪酸代謝系酵素 ↑

Δ^6 -不飽和化酵素
 Δ^5 -不飽和化酵素

脂肪酸合成系酵素 ↑
リンゴ酸酵素

脂肪酸合成系酵素 ↑

アセチル-CoAカルボキシラーゼ、脂肪酸合成酵素、グルコース6-リン酸脱水素酵素、ATP-クエン酸リアーゼ、ピルビン酸キナーゼ



CLA



脂肪組織の枯渇(アポトーシス?)



グルコース代謝遅延
高インスリン血症
耐糖能低下



肝臓での糖の処理
肝臓脂肪酸合成増加



肝臓への脂肪蓄積

魚油によって
脂肪酸合成を
抑制



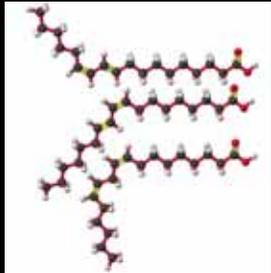
脂肪蓄積抑制

?



CLA

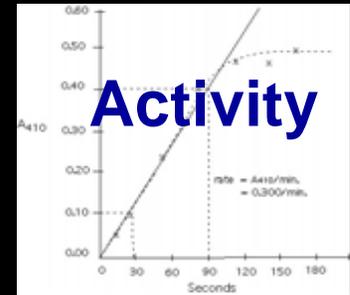
魚油



+



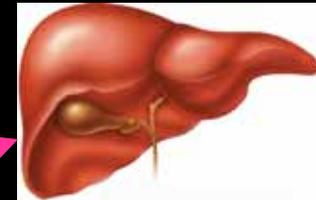
脂肪酸合成系酵素



実験食

1. 1% リノール酸
2. 1% リノール酸 +6% 魚油
3. 1% CLA
4. 1% CLA+1.5%魚油
5. 1% CLA+3%魚油
6. 1% CLA+6%魚油

21 d

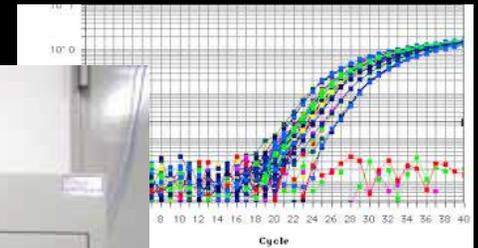


肝臓



脂肪組織

mRNA



魚油は強い脂肪酸合成抑制作用を持つ



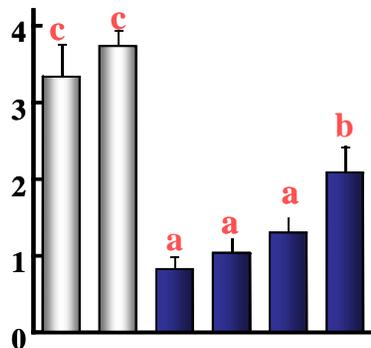
魚油はCLAによって引き起こされる脂肪肝の抑制に有効？



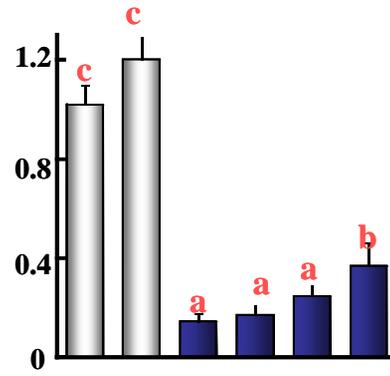
Real-time PCR

CLA と魚油が脂肪組織と肝臓重量及び肝臓脂質レベルに与える影響

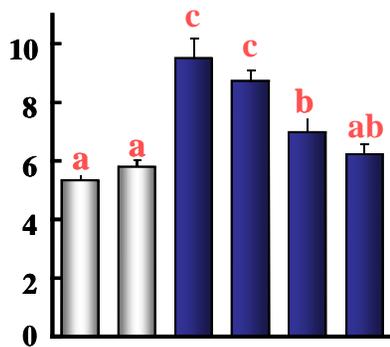
睪丸周辺脂肪組織重量
(g/100 g体重)



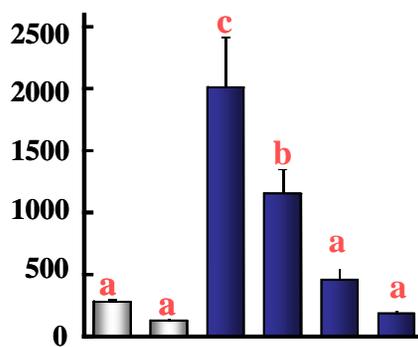
腎臓周辺脂肪組織重量
(g/100 g体重)



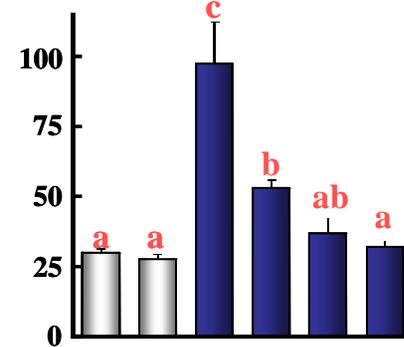
肝臓重量
(g/100 g体重)



肝臓トリアシルグリセロール
($\mu\text{mol}/100\text{ g体重}$)



肝臓コレステロール
($\mu\text{mol}/100\text{ g体重}$)



脂肪酸 (1.5%)

リノール酸

CLA

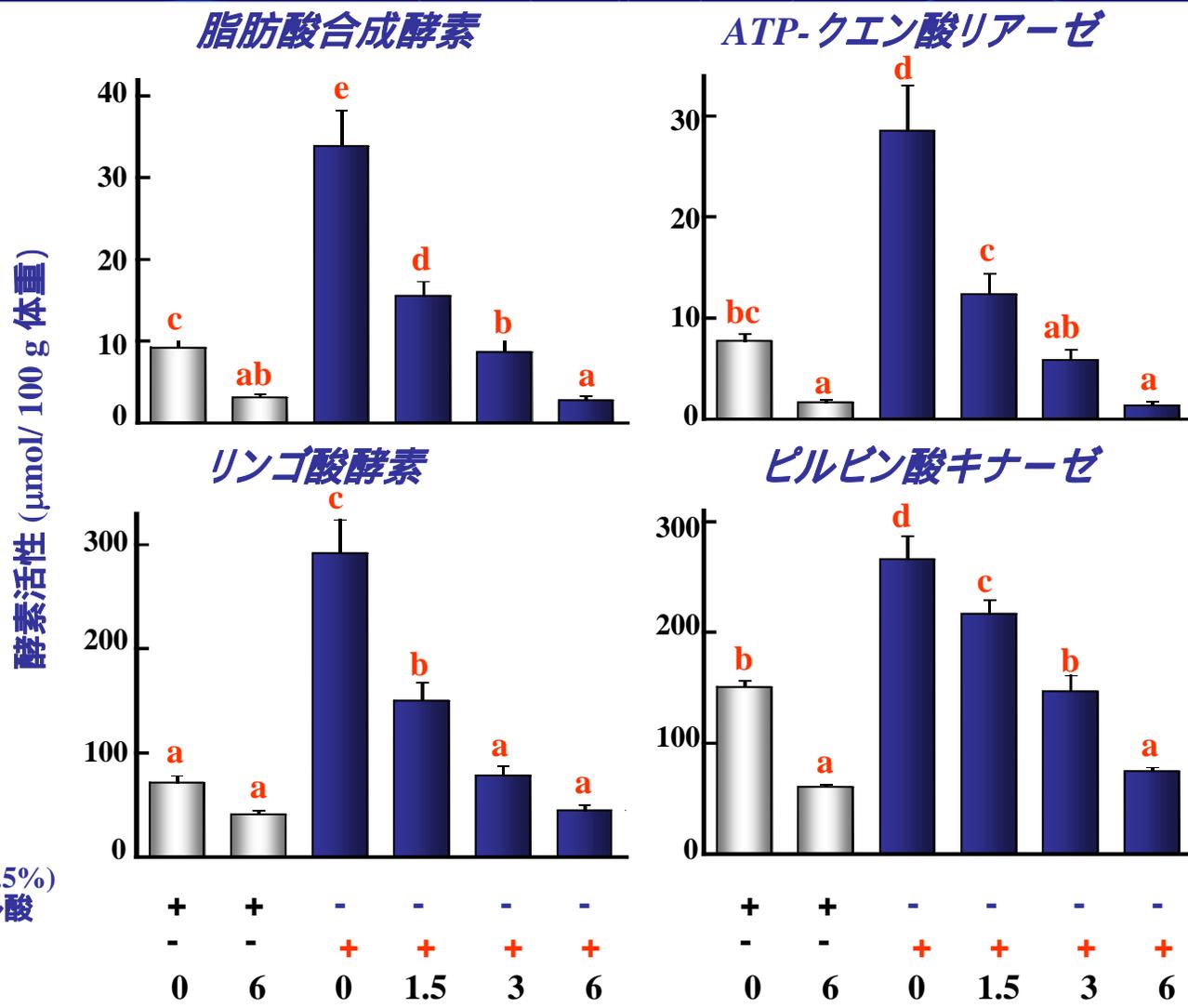
魚油 (%)

| | | | | | |
|---|---|---|-----|---|---|
| + | + | - | - | - | - |
| - | - | + | + | + | + |
| 0 | 6 | 0 | 1.5 | 3 | 6 |

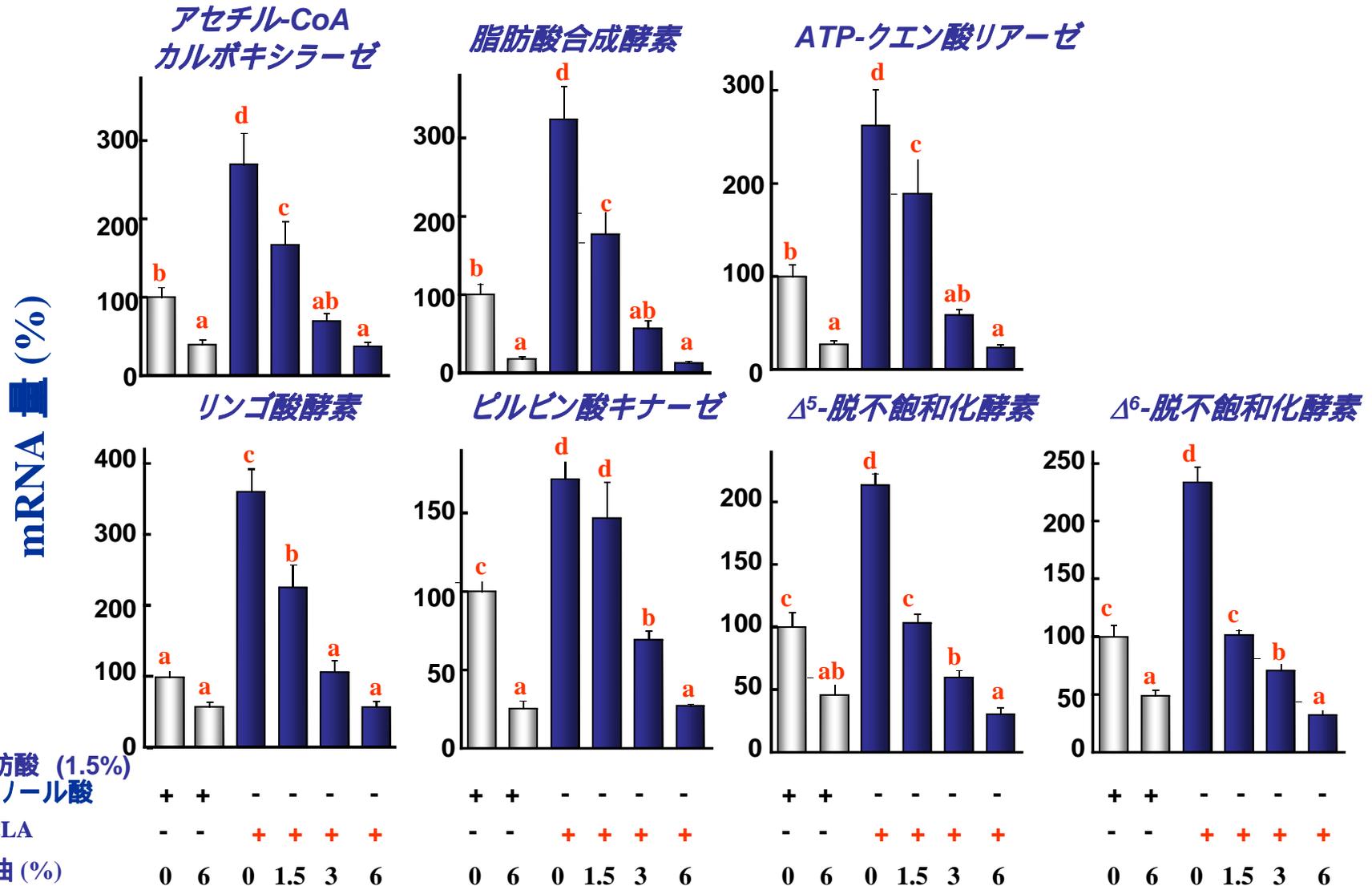
| | | | | | |
|---|---|---|-----|---|---|
| + | + | - | - | - | - |
| - | - | + | + | + | + |
| 0 | 6 | 0 | 1.5 | 3 | 6 |

| | | | | | |
|---|---|---|-----|---|---|
| + | + | - | - | - | - |
| - | - | + | + | + | + |
| 0 | 6 | 0 | 1.5 | 3 | 6 |

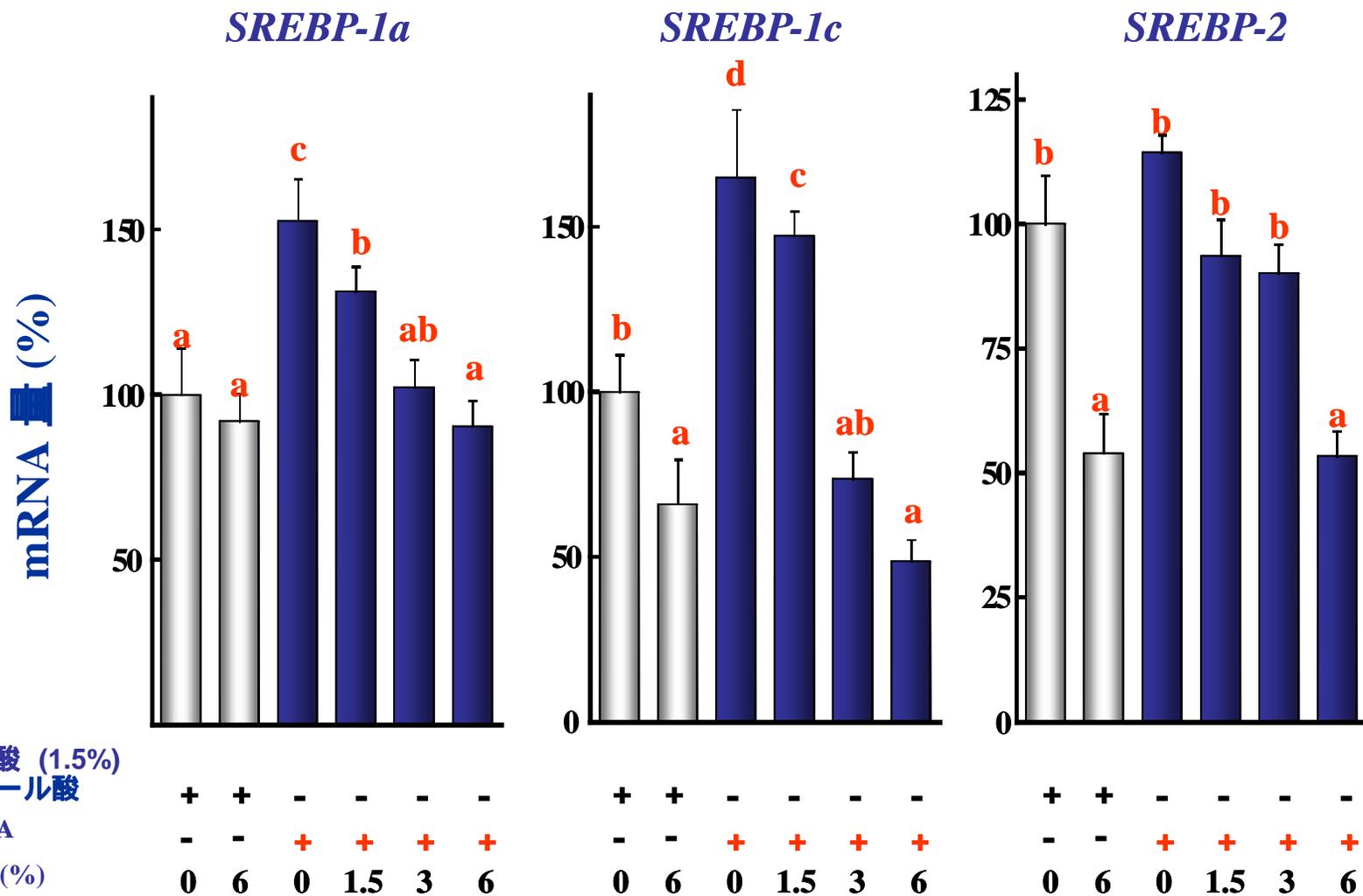
共役リノール酸と魚油が肝臓脂肪酸合成系酵素の活性に与える相互作用



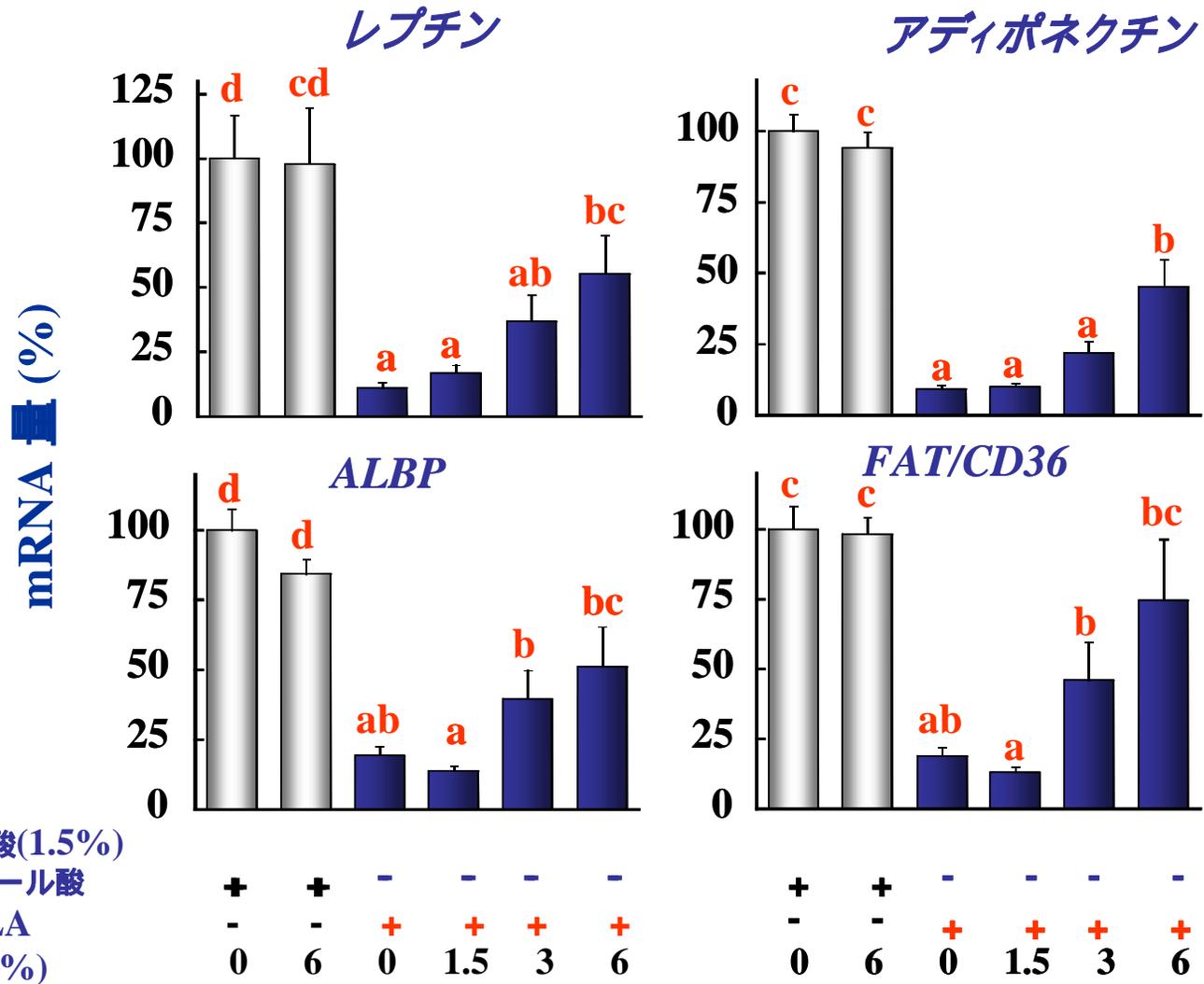
CLA と魚油が肝臓の 脂肪酸合成系酵素と Δ^5 - および Δ^6 -脱不飽和化酵素の mRNA量に与える影響



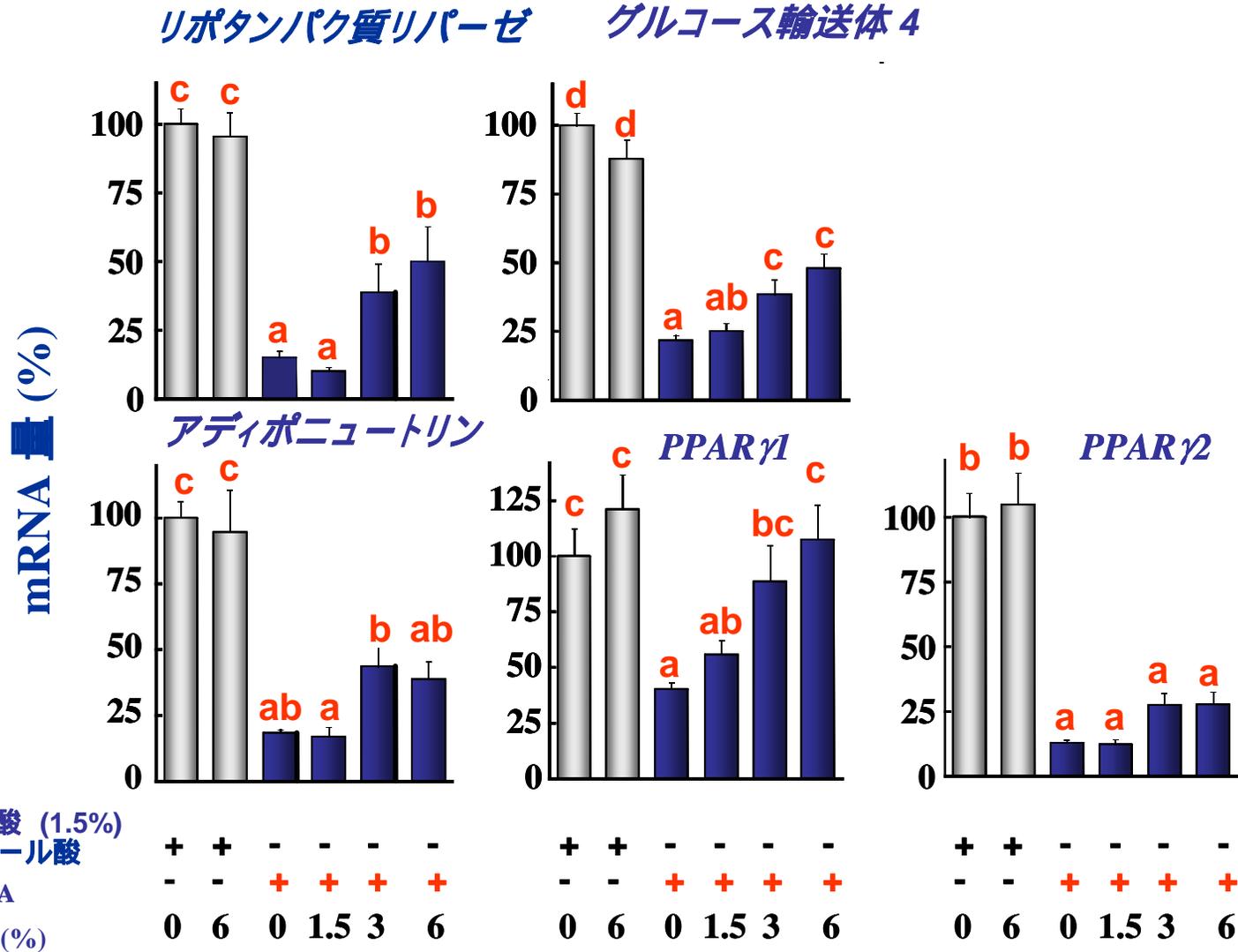
CLAと魚油がマウス肝臓のSREBPのmRNA量に与える影響



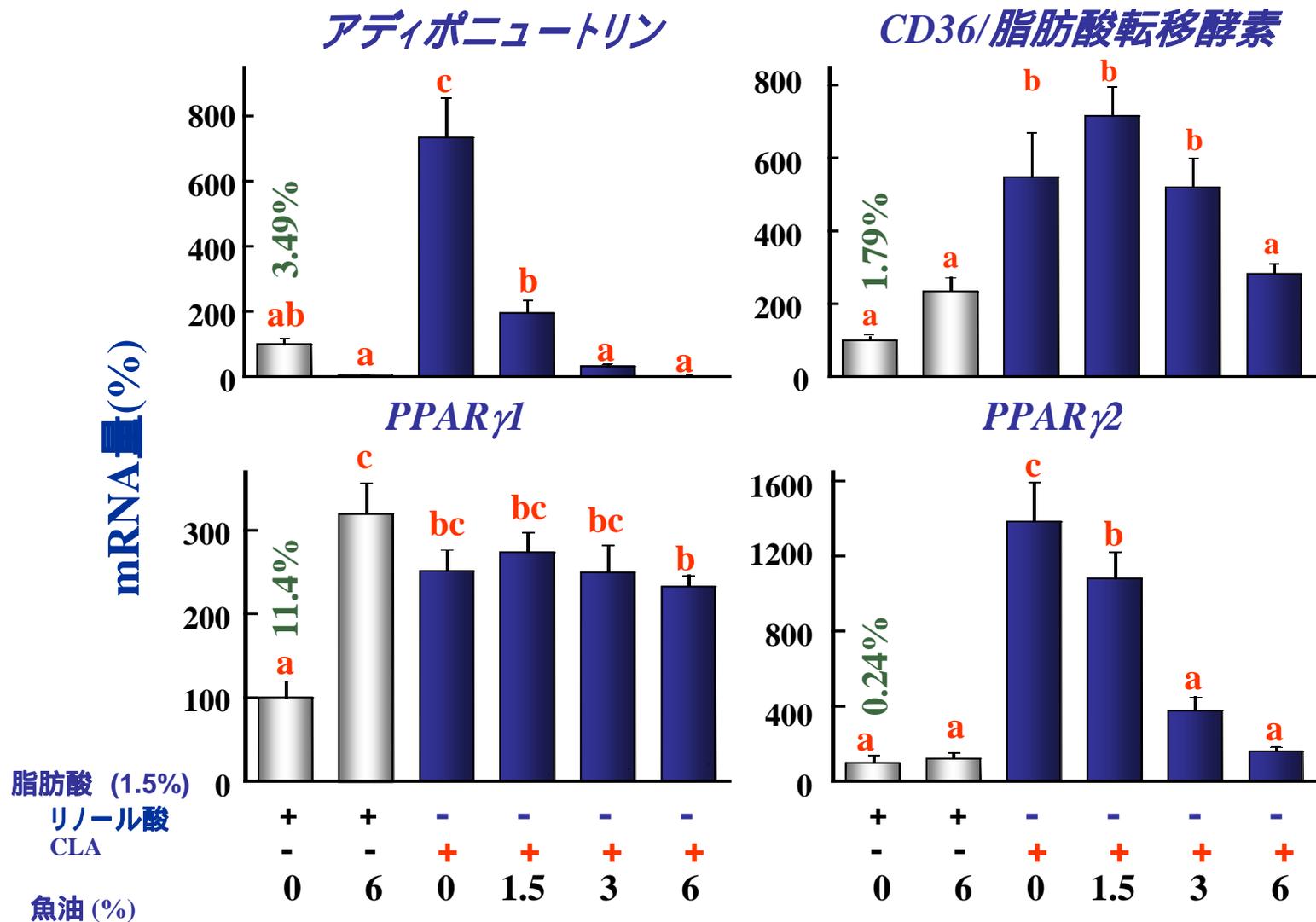
共役リノール酸と魚油が脂肪組織レプチン、アディポネクチン、脂肪組織脂肪酸結合タンパク質(ALBP)および脂肪酸転移酵素(FAT/CD36)のmRNAレベルに与える相互作用



共役リノール酸と魚油が脂肪組織の リポタンパク質リパーゼ、グルコース輸送体 4、アディポニュートリンおよびPPAR γ のmRNA量に与える影響

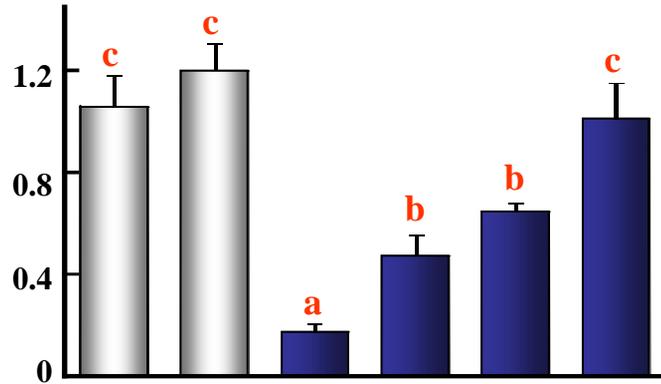


CLA と魚油が肝臓のアディポニュートリン、CD36/脂肪酸転移酵素とPPAR γ のmRNA量に与える影響

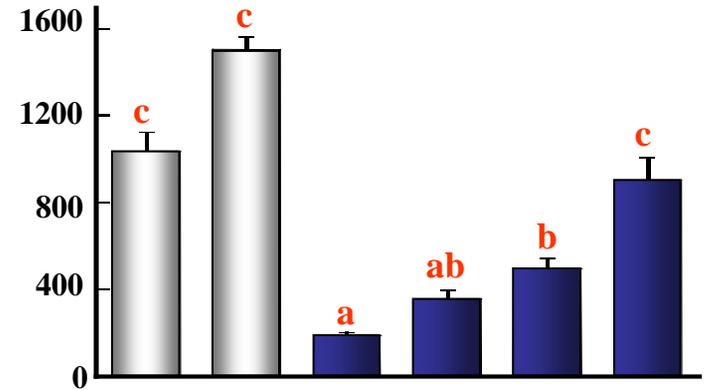


共役リノール酸と魚油が血清のレプチン、アディポネクチン、インスリンおよびグルコース濃度に与える相互作用

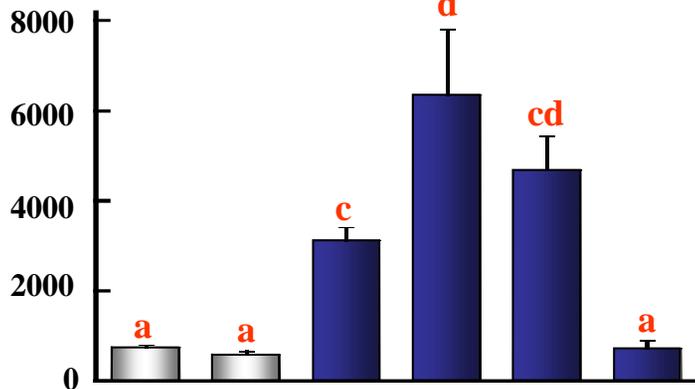
レプチン ($\mu\text{g}/\text{dl}$)



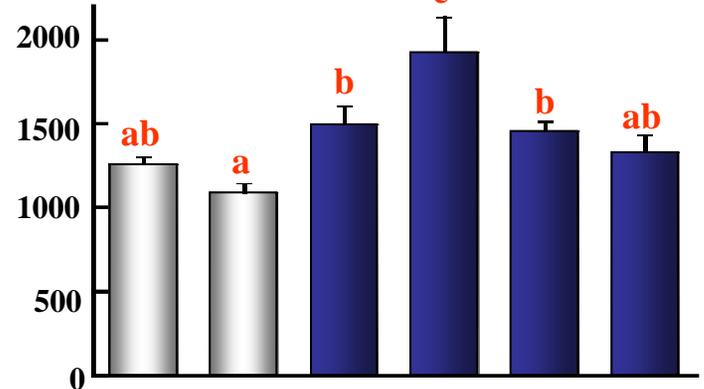
アディポネクチン ($\mu\text{g}/\text{dl}$)



インスリン ($\mu\text{g}/\text{dl}$)



グルコース ($\mu\text{mol}/\text{dl}$)



脂肪酸 (1.5%)

リノール酸
CLA

魚油 (%)

+

+

-

-

-

-

-

-

+

+

+

+

0

6

0

1.5

3

6

+

+

-

-

-

-

-

-

+

+

+

+

0

6

0

1.5

3

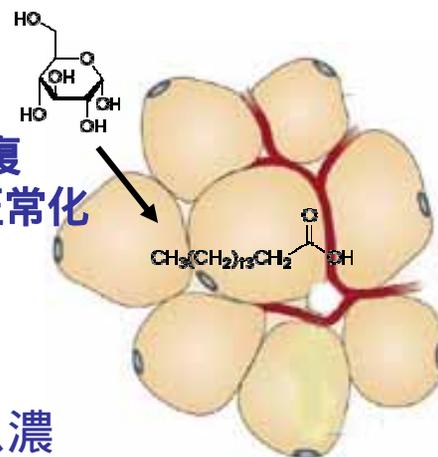
6

CLAと魚油が肝臓と脂肪組織の機能に与える影響

脂肪組織機能の回復
グルコース代謝の正常化

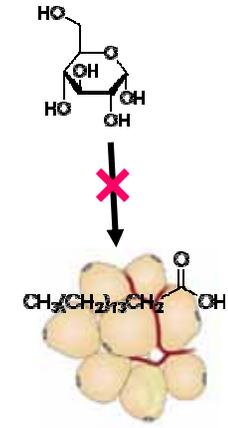
血液中グルコース濃度正常化

高インスリン血症の解消



CLA

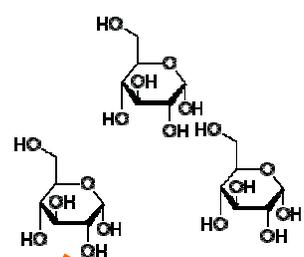
魚油



グルコース輸送体発現低下
脂肪組織機能低下
グルコース代謝遅延

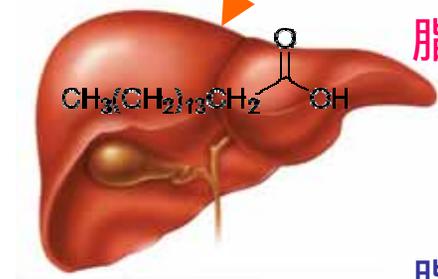


高インスリン血症



血液中
グルコース濃度増加

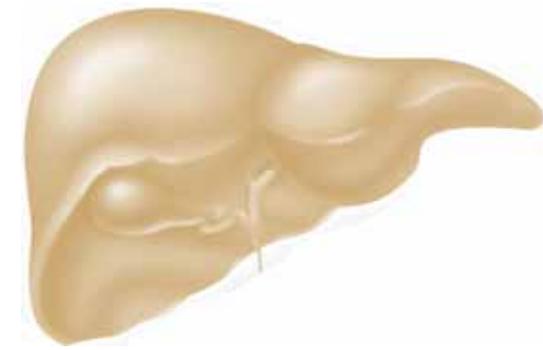
脂肪肝、肝臓肥大



脂肪酸合成増加

魚油

脂肪酸合成低下



CLAと魚油が肝臓と脂肪組織の代謝に与える相互作用

CLAによる脂肪肝の発症は主に脂肪酸合成の昂進に起因する

CLAにより脂肪組織が枯渇した条件では肝臓での脂肪酸合成は体内のグルコース処理に大きな役割を果たしている。

魚油による肝臓脂肪酸合成の抑制はCLAによる脂肪肝と高インスリン血症の抑制に有効である。

魚油はCLA投与マウスにおいて脂肪組織特異的遺伝子発現の上昇を伴い、脂肪組織の部分的再生を引き起こす。

CLAと魚油の組み合わせはCLAの抗肥満作用を維持しつつ、CLAによる代謝異常を緩和するのに有効であった。

