

CLAと魚油による肝臓脂肪酸代謝の制御

井手隆

(独) 農研機構 食品総合研究所 栄養機能ユニット)

CLAは抗ガン作用、免疫調節機能、抗肥満作用などの多彩な生理機能を持っている。CLAの抗肥満作用については実験に用いる動物の種によってその応答に大きな差が認められる。マウスは最も鋭敏に反応する動物であり、実験条件によっては脂肪組織がほとんど消失する。ラットでもCLAの抗肥満作用は認められるが、その作用ははるかに弱い。ヒトでの抗肥満作用については成績が相半ばしている。マウスにおいてCLAは強力な脂肪減量作用を示す反面、脂肪肝や高インスリン血症などの代謝異常を引き起こす。しかし、しかし、ラットとヒトではこのような現象は報告されていない。

マウスでのCLA (c9, t11-CLAとt10, c12-CLAの等量混合物) による脂肪肝誘導の発現機序を調べる中で、我々はCLAがSREBP-1の遺伝子発現上昇を伴い肝臓の脂肪酸合成系酵素の活性と遺伝子発現を大きく増加させることを示し、脂肪酸合成の増加が肝臓脂肪蓄積の主要因であると推察した(1)。CLAがマウス肝臓の脂肪酸合成を亢進させる作用は他の研究者によっても確認され(2)、この作用はt10, c12-CLAの作用に基づくことが示されている。この実験ではCLAがPPARによってup-regulationを受ける脂肪酸酸化系酵素の活性とmRNA量およびPPARとSREBP-1両者によりup-regulationを受ける $\Delta 5$ および $\Delta 6$ 不飽和化酵素のmRNA量を増加させることも示した。

マウスでのCLAによる脂肪肝発現は脂肪酸合成上昇に起因すると考えられるので、脂肪酸合成抑制作用を持つ機能性因子の同時摂取は脂肪肝発現の防止に有効と考えられる。このようなことから、CLAと肝臓の脂肪酸合成を強く抑制する作用を持つ魚油の同時摂取が肝臓の代謝系に与える影響を調べた(3)。CLAを1%含む飼料をマウスに与えると肝臓肥大を伴って、肝臓への大きな脂肪蓄積が観察された。しかし、CLA食に魚油を添加すると添加量に依存して肝臓脂肪量は減少し、3%の添加で対照群の値にまで低下した。このような変化は肝臓での脂肪酸合成系酵素の活性とmRNA量およびSREBP-1cのmRNA量変化と平行し、脂肪酸合成の変化に起因するものであることを示している。一方、脂肪組織重量はCLAにより対照群の30%程度にまで低下した。この低下はアディポカイン(レプチン、アディポネクチンおよびインターロイキン-6)を含めた脂肪組織の機能発現に重要な役割を果たす種々のタンパク質(リポタンパク質リパーゼ、脂肪酸結合タンパク質、グルコース輸送担体4、脂肪酸転移酵素/CD36、アディポニュートリン、PPAR \cdot 1およびPPAR \cdot 2)の発現低下を伴っていた。また、血清中のレプチンとアディポネクチン濃度も大きく低下した。反対にインスリン濃度は約4倍に上昇した。しかし、興味深いことに、CLA食に魚油を添加すると種々の脂肪組織遺伝子発現増加を伴って脂肪組織重量の上昇が起こり魚油6%添加では対照の約60%にまで回復した。さらに、血清レプチンとアディポネクチン濃度も上昇し、魚油6%添加ではCLA無添加食で観察される値にまで回復し、また高インスリン血症も改善された。

この現象は次のように説明できる、CLAは何らかの原因で脂肪組織重量とその機能を大きく低下させる(いわゆる抗肥満作用)。脂肪組織は体内の糖代謝に重要な役割を果たす組織であり、この機能低下により、体内のグルコース代謝は遅延する。そのため、糖処理のためにインスリンが過剰に分泌され、また肝臓の脂肪酸合成系が体内のグルコース処理に動員され、結果として脂肪肝が引き起こされる。魚油は脂肪酸合成抑制により脂肪肝を防止するとともに脂肪組織の機能を正常化し、よって高インスリン血症も緩和する。すなわち、CLAにより脂肪組織が極度に減少した条件下では、体内において肝臓が脂肪組織の機能を代替していることを示している。このことに関連して、通常脂肪組織特異的遺伝子と考えられているPPAR \cdot 2、脂肪酸転移酵素/CD36、アディポニュートリンのような遺伝子がCLA摂取により肝臓で強く誘導されることが示された。またこのような観察は、脂肪組織が体内の糖・脂質代謝制御に重要な役割を果たす組織であることを示すものである。

1) Y. Takahashi, M. Kushiro, K. Shinohara & T. Ide, *Biochim Biophys Acta*, 1631(3), 265-73 (2003).

2) L. Clement, H. Poirier, I. Niot, V. Bocher, M. Guerre-Millo, S. Krief, B. Staels & P. Besnard, *J. Lipid Res.*, 43(9), 1400-9 (2002).

3) T. Ide, *Diabetes*, 54(2), 412-23 (2005).