

エンザミン投与による肥満マウスを用いた傷害されたアディポサイトカイン発現を伴った脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性の改善

Journal of Nutritional Science (2013) . Cambridge University Press
ケンブリッジ大学出版 栄養科学誌

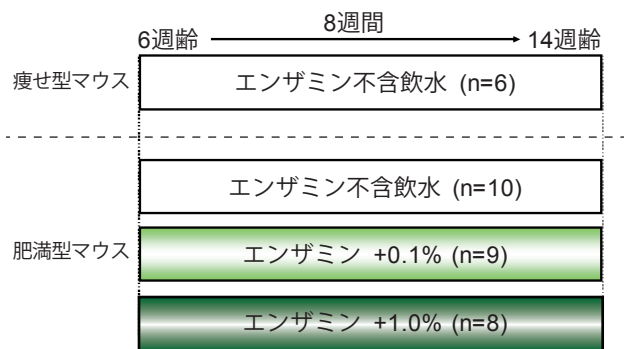
はじめに

内臓肥満、耐糖能異常、高血圧および脂質異常症を特徴とするメタボリックシンドロームは2型糖尿病や動脈血栓（アテローム動脈硬化）症の主要な原因となっている。内臓肥満の状態においてみられる脂肪組織における炎症性および抗炎症性アディポサイトカインの産生バランスの破綻がメタボリックシンドロームに関連していることから、脂肪組織における炎症性変化がメタボリックシンドロームの様々な症状の進展に関与し、2型糖尿病や血栓症の原因となることがこれまで示唆されてきた。エンザミンは、枯草菌の1種であるAK株（赤澤菌）から産生される物質である。我々は以前の研究において、エンザミンが線溶活性亢進作用などの抗血栓効果を有することを、マウス生体内レベルおよび血管内皮細胞を用いた細胞レベルで証明してきた。しかしながら、メタボリック・シンドロームに対する効果については評価されてこなかった。

目的

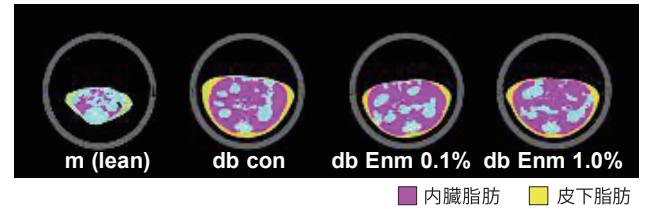
本研究では、インスリン抵抗性およびアディポサイトカインの発現に対するエンザミンの効果を用いた肥満・糖尿病モデルである db/db マウスを用いて、検討することが目的である。

実験手順



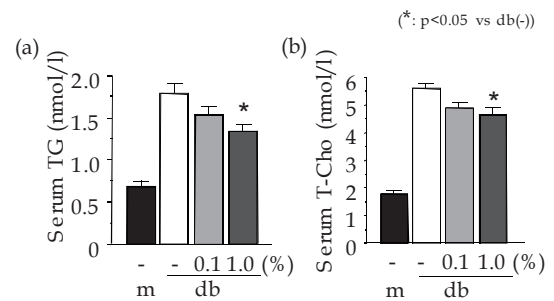
結果

Fig. 1 肥満マウスの体脂肪組成に対するエンザミンの効果



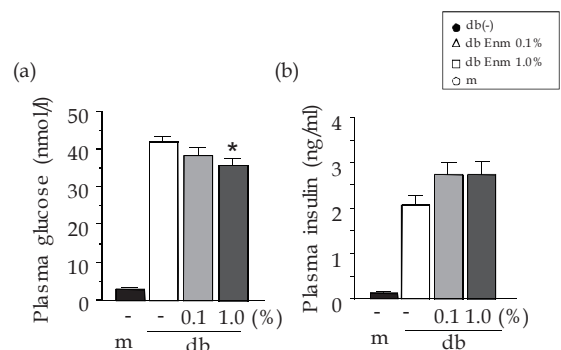
腹部の第2腰椎におけるCT画像が示すように、エンザミン投与は、肥満マウスの内臓脂肪および皮下脂肪領域に影響を及ぼさなかった。CT画像から計算した肥満マウスにおける体脂肪率、内臓脂肪量および皮下脂肪量へのエンザミン投与による影響は認められなかった。

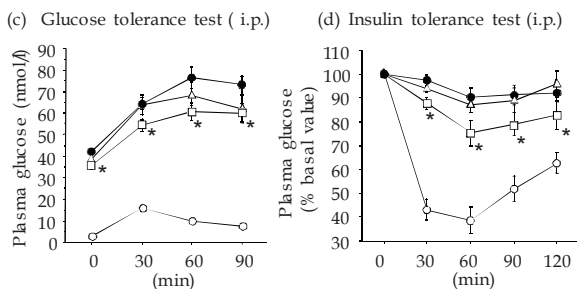
Fig. 2 肥満マウスにおける脂質代謝に対するエンザミンの効果



1%濃度のエンザミン投与は、肥満マウスの血清トリグリセリド濃度 (a) と総コレステロール濃度 (b) を有意に減少させた。

Fig. 3 肥満マウスにおける糖代謝に対するエンザミンの効果

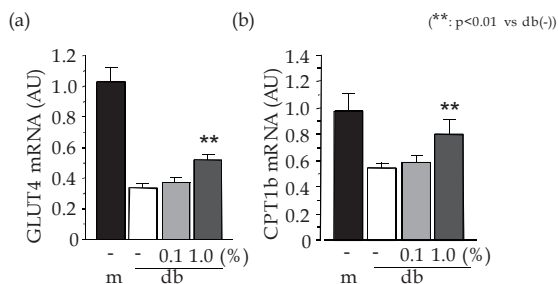




1%濃度のエンザミン投与は、肥満マウスの空腹時血漿グルコース濃度を有意に減少させた (a)。1%濃度のエンザミン投与は、肥満マウスの空腹時血漿インスリン濃度には影響しなかった (b)。1%濃度のエンザミン投与は、肥満マウスにおける耐糖異常 (c) とインスリン抵抗性 (d) を有意に改善した。

Fig. 4

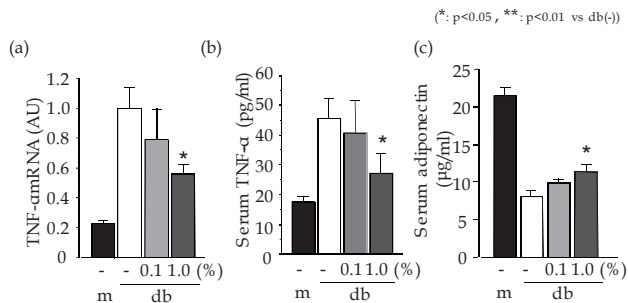
肥満マウスの筋肉における GLUT4 および CPT1b の発現に対するエンザミンの効果



エンザミン投与は、肥満マウスの筋肉内においてグルコースの輸送担体である GLUT4 (a) と脂質酸化に関する酵素であるカルニチン・パルミトイル・トランスフェラーゼ (CPT)1b (b) の mRNA 値を有意に増加させた。このことは、エンザミン投与が肥満マウスの筋肉内におけるグルコース吸収と脂質酸化を改善することを示唆している。

Fig. 5

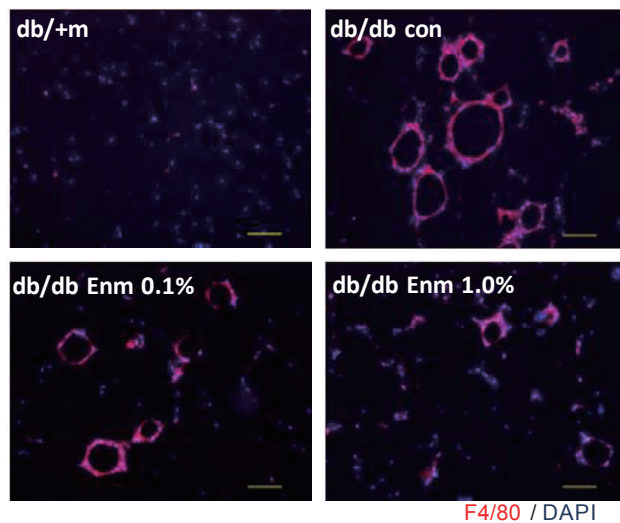
肥満マウスにおけるアディポサイトカイン発現・分泌に対するエンザミンの効果



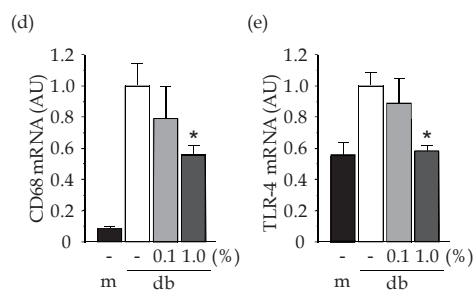
エンザミン投与は、肥満マウスにおいて脂肪組織の TNF- α (a)、MCP-1, IL-6 および PAI-1 の mRNA 値と血清 TNF- α 値 (b) を抑制し、かつ血清アディポネクチン (善玉アディポサイトカイン) 値 (c) を増加させた。このことは、エンザミン投与が肥満マウスのアディポサイトカイン産生障害を改善することを示唆している。

Fig. 6

肥満マウスの脂肪組織へのマクロファージ浸潤と活性化に対するエンザミンの効果



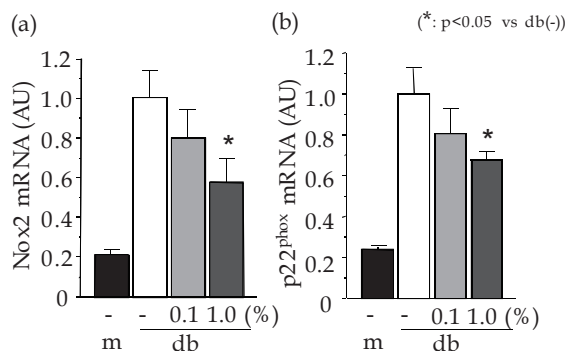
組織学的分析により、肥満マウスの脂肪組織への F4/80 陽性細胞 (成熟マクロファージ) の浸潤がエンザミン投与により抑制されたことが示された。加えて、マクロファージの活性化マーカーである CD68、炎症状態のマーカーである Toll like receptor 4 (TLR4) のそれぞれ mRNA 値も肥満マウスの脂肪組織においてエンザミン投与により減少した。



CD68 と TLR4 のグラフ (d, e) は、それぞれのマーカーの生産量を表しており、エンザミン投与が炎症やマクロファージの浸潤を減少させていることを示唆している。

Fig. 7

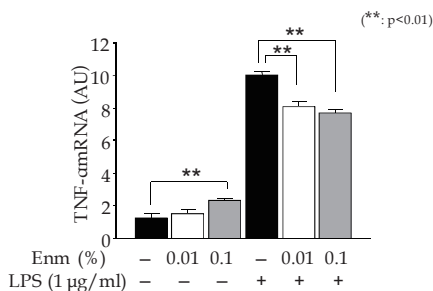
肥満マウスの脂肪組織における酸化ストレスに対するエンザミンの効果



1%濃度のエンザミン投与は、NADPH オキシダーゼのサブユニットである Nox2 (a), p22phox (b) および p47phox などのmRNA 発現を肥満マウスの脂肪組織において有意に抑制した。このことは、エンザミン投与が肥満マウスの脂肪組織における酸化ストレスを抑制できることを示唆している。

Fig. 8

試験管内マクロファージにおいて LPS で誘導された炎症反応に対するエンザミンの影響



0.01%濃度および0.1%濃度エンザミン投与により、LPSで誘導されたTNF-α発現の上昇は、どちらの濃度でも有意に抑制された。このことは、エンザミンがマクロファージにおける炎症反応を抑制することを示唆している。

要約

■ エンザミン投与は、以下の点を改善する。

- 肥満マウスにおける脂質及び糖代謝異常 **Fig.2-3**
- 肥満マウスの脂肪組織におけるアディポサイトカインの分泌障害 **Fig. 5**

■ エンザミンは以下の点を抑制する。

- 肥満マウスの脂肪組織における酸化ストレス **Fig. 7**
- 肥満マウスの脂肪組織におけるマクロファージ浸潤 **Fig. 6**
- 試験管内マクロファージにおける炎症反応 **Fig. 8**

結論

エンザミンは、肥満状態の脂肪組織における炎症と酸化ストレスを抑制することにより、インスリン抵抗性を改善できると考える。

このことからエンザミンは、メタボリックシンドローム予防に有用なサプリメントであると示唆される。

