

令和元年5月24日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17803

研究課題名(和文) 塩分過剰摂取が視床下部炎症を介して肥満を助長する機序の解明

研究課題名(英文) The roles of high salt intake in hypothalamic inflammation and the pathogenesis of obesity

研究代表者

高木 博史 (Takagi, Hiroshi)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10792004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：食塩過剰摂取が肥満や糖代謝に及ぼす影響についての結論は定まっていない。マウスに高脂肪・高塩分食を与えた群は、通常の高脂肪食を与えた群と比較して、体重増加が緩徐であったが、内臓脂肪量が増加した。肥満の病態において視床下部に炎症が生じることが知られているが、両群の視床下部弓状核における炎症性サイトカインの遺伝子発現には差は認められなかった。糖代謝への影響を検討した結果、高脂肪高塩分食群においては、高脂肪食群と比較してインスリン分泌が低下し耐糖能が悪化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食塩過剰摂取が肥満や糖尿病の危険因子となるかについては結論が定まっていない。本研究によりマウスにおいて高脂肪食に食塩過剰摂取が加わると、体重増加は抑制されるものの内臓脂肪量が増加し、耐糖能悪化、インスリン分泌不全を来たすことが見出された。その機序として視床下部炎症や中枢神経系を介した代謝制御の関与については今後も検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：It is not clear whether high sodium intake correlates obesity and diabetes mellitus. Mice were fed with high fat diet (HF) or high fat and high salt diet (HF + HS). HF + HS group showed reduced body weight gain and increased epididymal white adipose tissue. No significant difference in mRNA expression of inflammatory cytokines in the arcuate was observed. HF + HS group showed impaired glucose tolerance and insulin secretion compared with HF.

研究分野：糖尿病、内分泌、肥満

キーワード：肥満

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界的に肥満症、メタボリック症候群が蔓延する中、その対策は医療政策上の喫緊の課題である。肥満症の治療の基盤は食事療法によるカロリー制限であるが、日常臨床における奏効率は十分とは言い難い。研究代表者は肥満症の病態に関わる食事由来の因子として食塩過剰摂取に着目した。日本においては1人あたりの1日摂取カロリーは戦後一貫して2,000kcal前後と一定であるにも関わらず肥満患者が増加している。その背景として、動物性油脂由来の飽和脂肪酸の摂取が増加していることが想定されている。加えて、日本人は先進国の中でも食塩摂取量が多いことが知られている。食塩過剰摂取は食欲亢進、ソフトドリンク摂取量増加などを引き起こし、二次的に肥満や2型糖尿病の発症を促進する可能性が指摘されている一方で、食塩過剰摂取が肥満の独立した危険因子であるという報告 (Hypertension 2015;66:0-00.115.05948.) もあり、その評価は確立していない。研究代表者は、日本人の伝統的な食文化である食塩摂取が飽和脂肪酸を多く含有する欧米型の食生活と組み合わせることで、肥満やメタボリック症候群が蔓延する素地を形成しているのではないかと着想した。

肥満の発症において視床下部における炎症の役割が注目されている。食塩過剰摂取はリンパ球やマクロファージにおいて過剰な免疫応答を惹起し、自己免疫性疾患の発症に関与する可能性が示唆されている (Nature 2013;496:518, Cell Metabolism 2015;21:493)。食塩過剰摂取が視床下部炎症においても過剰な免疫応答を惹起して肥満の病態形成に寄与している可能性を想定し、本研究においては、食塩過剰摂取が視床下部炎症の増悪を介して肥満を助長し、メタボリック症候群の病態を形成するか否かという仮説を検証することとした。

2. 研究の目的

食塩過剰摂取によって肥満や肥満に関連する代謝障害が増悪するか、またその機序として視床下部炎症が関与するかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 食事誘発性肥満モデルマウスにおける食塩過剰摂取の体重増加への影響の検討

C57BL/6 雄マウスに高脂肪食(脂肪 60.1%、食塩 0.4%)、または高脂肪高塩分食(脂肪 60.1%、食塩含有量 2.0%または 4.0%)を給餌し体重増加の差異を比較検討した。

(2) 視床下部弓状核における炎症性サイトカイン発現の検討

視床下部弓状核における炎症性サイトカインの遺伝子発現を比較検討し、食塩負荷によって視床下部炎症が増悪するかを解析した。

(3) 食塩過剰摂取の末梢臓器に対する影響の評価

高脂肪食または高脂肪高塩分食を給餌したマウスにおいて、解剖時の臓器組織重量を比較した。また、内臓脂肪の評価目的に腹部CTを用いて解析した。ブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験、ピルビン酸負荷試験によって、耐糖能、インスリン感受性、肝糖新生に与える影響を比較した。

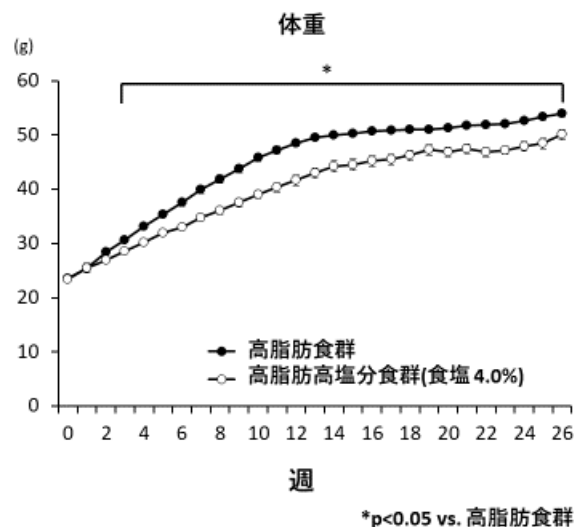
4. 研究成果

(1) 食餌誘発性肥満モデルマウスにおける食塩過剰摂取の体重増加への影響

高脂肪食給餌による肥満マウスモデルを基盤とし、給餌に食塩を混合して過剰摂取させるモデルを用いて、体重の推移や臓器障害を比較検討した。食塩過剰摂取を解析した既報には、給餌に食塩を混合する方法や、生理食塩水を飲水させる方法がある。生理食塩水を飲水させる方法においては、血漿浸透圧の上昇を来すことが病態形成に強く影響すると想定される。血漿浸透圧上昇を来した場合に飲水によって浸透圧を調整する機構が働くため、本研究においては食餌に食塩を添加した上で自由飲水とすることで、ヒトの摂食飲水行動に近い状況下での食塩過剰摂取の影響を解析することとした。

含有食塩濃度によって体重増加にどのような影響があるかを検討する目的で、高脂肪食に含有食塩濃度が2.0%、4.0%となるよう調整し体重の推移を比較した。高脂肪食群に比較して、2.0%の食塩濃度の高脂肪食を摂餌した群では、体重増加

図1. 高脂肪高塩分食群では体重増加が抑制される

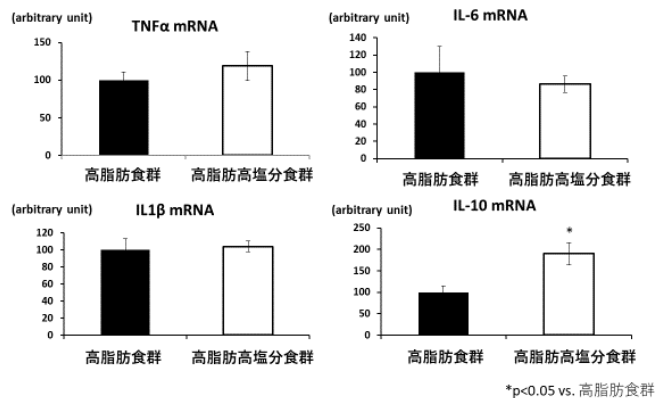


が緩徐となり、30 週では体重差が消失した。4.0%の食塩濃度の高脂肪食を摂餌した群においても体重増加は緩徐であり、給餌開始後 30 週においても体重差は消失しなかった(図 1)。高脂肪食群と高脂肪高塩分食群両群の累積摂餌量は同等であった。高脂肪高塩分食群においては飲水量が有意に多かった。今回の研究の結果、脂肪の過剰摂取に食塩過剰摂取が加わった場合には、体重増加は抑制されることが確認された。各群の累積摂餌量は同等であるため、今後は腸管からのエネルギー吸収、酸素消費量、活動量などの評価を行うことによって、体重差が生じる原因を解明する必要がある。

(2) 視床下部弓状核における炎症性サイトカイン発現

視床下部炎症は高脂肪食摂取後、早期から生じることが報告されている。既報においては高脂肪食 3 日における炎症性サイトカイン発現は増加し、7 日でいったん減少するとされており、研究代表者の所属する研究室でも同様の結果を確認している。そのため、高脂肪食あるいは高脂肪高塩分食摂餌開始後、3 日、7 日、さらに体重差の生じている 13 週後の時点での視床下部弓状核における炎症性サイトカインの遺伝子発現を高脂肪食群、高脂肪高塩分食群の間で比較した。炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、IL-1 の mRNA 発現は両群間で有意な差を認めなかった(図 2)。3 日後においては IL-10 mRNA 発現に差を認めしたが、7 日後、13 週後には両群間で差は認めなかった。以上の結果からは、高脂肪食に塩分過剰摂取が加わった場合、視床下部炎症が増悪するという可能性は低いと考えられた。

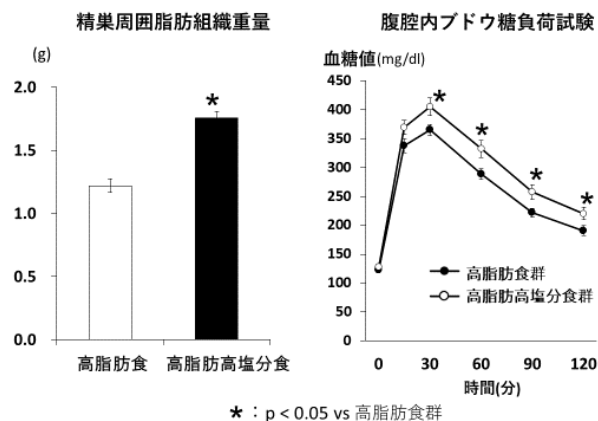
図2. 摂餌3日後の視床下部弓状核における遺伝子発現



(3) 食塩過剰摂取による末梢臓器への影響の評価

高脂肪食に食塩過剰摂取が加わった場合の体重差以外の影響を明らかにするため、摂餌開始後 30 週における臓器重量、代謝障害について検討した。30 週において高脂肪食群と比較して高脂肪高塩分食群においては精巣周囲脂肪量が有意に増加し、肝重量は有意に低下した(図 3)。腹部 CT を用いた解析においても、高脂肪食群と比較し、高脂肪高塩分食群において内臓脂肪量の増加が確認された。肝の組織学的検討において、高脂肪食群と比較して高脂肪高塩分食群においては、肝細胞のバルーニングや脂肪滴の含有量が低下していた。また、TGF- β や 1 型コラーゲンの遺伝子発現が低下しており、高脂肪高塩分食群においては、高脂肪食群と比較して非アルコール性脂肪肝の進展が抑制されていると考えられた。高脂肪高塩分食群においては褐色脂肪重量が有意に低下していたが、解剖時の組織外観から褐色脂肪の白色化の抑制が主因と考えられた。筋肉量を比較するため、腓腹筋、ヒラメ筋の重量を比較したが、両群に差は認めなかった。

図3. 高脂肪高塩分食群では内臓脂肪量増加、耐糖能悪化を生じる



以上の結果より、脂質の過剰摂取に塩分過剰摂取が加わると、体重増加促進作用は認めないものの、内臓脂肪が増加して体組成の変化を来すとともに、インスリン分泌不全による耐糖能悪化を促進するという結果が得られた。こうした病態形成機序における視床下部炎症の関与は強くない可能性が示唆された。脂肪過剰摂取に食塩過剰摂取が加わった場合の影響は内臓脂肪、膵、肝など各臓器によって異なっていた。こうした臓器毎の影響の差異を形成するものとして液性因子や自律神経系の関与などが想定される興味深い知見が得られた。

食塩過剰摂取によって耐糖能障害に至ることを確認した報告はほとんどない。高塩分食を摂取させた雌ラットで膵の組織を解析している論文はあるが、高血糖の有無は評価されていない (Physiological Reports 2015 3:e12443)。今回の検討では、既報よりも長期間給餌を継続したことによって体重の推移のみでなく代謝障害に至るまでの結果が確認できたと考えている。食塩過剰摂取は一般的に高血圧の危険因子として研究が進められてきたが、耐糖能悪化にも寄与するという重要な知見が得られた。その機序としてインスリン分泌不全が示唆されることから、今後、膵の組織学的所見、膵島の解析などの研究の進展が期待される。

本研究において、食塩過剰摂取による肥満の促進、視床下部炎症の増悪といった結果は認められなかったが、内臓脂肪量の増加、耐糖能の悪化というメタボリック症候群に類似した病態の形成に寄与することが見出された。日本人を含めたアジア人型の2型糖尿病は、肥満度は低い軽度の内臓脂肪貯留によるインスリン抵抗性を代償しきれないインスリン分泌不全を特徴とする。本研究で作出した脂質と塩分の過剰摂取のマウスモデルも内臓脂肪増加と代謝障害という観点から今後詳細な解析が必要とされると考えられる。

食塩過剰摂取という日常生活に直結する行動に潜在する健康障害リスクを解明することは、社会に遡及するインパクトが大きいことが想定される。今回の研究成果を発展させ、食塩の適切な摂取によって内臓脂肪蓄積や臓器障害の進展を抑制するという新たな観点の病態理解とメタボリック症候群の予防や治療法への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

滝 圭吾、高木 博史、柳沼 裕史、溝口 暁、杉山 摩利子、恒川 卓、伊藤 禎浩、坂野 僚一、有馬 寛
高脂肪摂取下における塩分の過剰摂取が体重および体組成に与える影響について
第39回日本肥満学会、2018年

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。