

機関番号：34517

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20700608

研究課題名（和文） メタボリックシンドロームにおける食塩感受性と肥満進展との関連性

研究課題名（英文） The effect of salt intake on the development of obesity in the metabolic syndrome model rats.

研究代表者

安井 菜穂美（YASUI NAOMI）

武庫川女子大学・薬学部・助教

研究者番号：70399145

研究成果の概要（和文）：

本研究では、新規メタボリックシンドロームモデル動物 SHRSP.ZF ラット（SHRSP.ZF）を用い、食塩のメタボリックシンドロームへの影響を検討した。SHRSP.ZF は、若週齢より肥満・高血圧を自然発症する。モデル動物に食塩を4週間飲水投与し、食塩のメタボリックシンドローム病態への影響をしらべた。SHRSP.ZF において、食塩摂取による血圧上昇（食塩感受性）が助長されることが確認された。また、食塩負荷によって、肥満における腎障害も高血圧のみの病態より悪化していることが示唆された。その機構として MCP-1 など脂肪細胞由来因子の関与が示唆された。今後、さらに詳細な脂肪細胞由来因子と病態への検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：

Nowadays, metabolic syndrome and its complications have been emphasized as an important social problem. Salt intake is one of the important environmental risks for the development of life-style related diseases. In the present study, we investigated the effect of salt loading on renal damage in SHRSP.ZF and explored the underlying mechanisms. SHRSP.ZF received drinking water supplemented or not with 1% NaCl for 4 weeks developed severe hypertension, massive proteinuria, and advanced renal lesions compared with lean littermates (Lean) and SHRSP.ZF without salt loading. Obesity induces macrophage accumulation in adipose tissue. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) is released by adipose tissue. Serum MCP-1 level was significantly higher in SHRSP.ZF than that in Lean. Complications in life-style related diseases may be caused enhanced MCP-1, partially by certain adipocyte-derived factors, contributes to the development of salt sensitive hypertension in metabolic syndrome.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：メタボリックシンドローム、肥満、食塩

1. 研究開始当初の背景

肥満者の増加、メタボリックシンドロームが問題となっているが、特に日本人の食生活は、食塩摂取量が多いため、肥満における食塩過剰摂取を介した高血圧（食塩感受性高血圧）は、メタボリックシンドローム病態の進展に重要な役割を担っていることが推察される。

既に本研究者は、単球・血管内皮細胞・平滑筋及び脂肪細胞で発現されるサイトカインの一種である **Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)** が食塩感受性に関与していることに注目し、その原因遺伝子として **Ccl2** 遺伝子を報告している。**Ccl2** 遺伝子産物である **MCP-1** は、脂肪細胞にその受容体を有し、脂肪蓄積や摂食調節ホルモンであるレプチンの分泌を変化させるため、肥満及び脂肪細胞の代謝と機能調節に重要な役割を果たしていると考えられる。

生活習慣によって引き起される肥満・高血圧の状態では、**MCP-1** 発現および血中濃度が上昇し、マクロファージの組織侵入を介して動脈硬化・血管内皮障害・インスリン抵抗性・腎障害などの症状を進展させる危険性が示唆されている。肥満病態の進展における食塩などの環境因子の影響、作用機序の詳細は未だ不十分である。

2. 研究の目的

現代の我が国の食生活習慣では、動物性脂肪を中心とした脂肪摂取量の増加と食塩の過剰摂取が特徴としてあげられ、肥満・高血圧をはじめとする生活習慣病の罹患率は年々増加傾向を示している。脂肪細胞からは様々な生理活性物質が分泌されていることが明らかとなっており、なかでも **MCP-1** は、マクロファージ浸潤による炎症や内皮障害、インスリン抵抗性を惹起する。

高脂肪や高食塩摂取などの食生活習慣によって引き起される肥満・高血圧の状態では、**MCP-1** 発現および血中濃度が上昇し、マクロファージの組織侵入を介して動脈硬化・血管内皮障害・インスリン抵抗性・腎障害などの症状を進展させる危険性が示唆されている。**MCP-1** は食塩感受性だけでなく肥満における炎症反応系の制御にも強い影響を与えると考えられるため、本研究では、**MCP-1** を介した食塩による肥満の進展および腎障害について検討した。

3. 研究の方法

本研究では、まず、高血圧・肥満自然発症ラット **SHR-cp** を用い、その病態メカニズムについて検討した。次にメタボリックシンドロームモデルラット (**SHRSP.ZF**) による食塩感受性と病態についての検討を試みた。

SHRSP.ZF は高血圧易発症脳卒中自然発症ラット (**SHRSP**) に **Zucker fatty** ラットの肥満遺伝子を導入したコンジュニックラットであり、加齢に伴い、重篤な高血圧・肥満を自然発症する。親系統である **SHRSP** は食塩感受性であるともいわれており、肥満が合併した **SHRSP.ZF** ラットは、肥満における食塩感受性の影響をみるのに有用だと考えられる。8週齢 **SHRSP.ZF** に4週間の食塩負荷し、その病態・食塩と肥満の相互作用について、血中生化学分析、遺伝子発現解析などにより検討した。肥満病態における **MCP-1** の関与については、**SHRSP.ZF** よりも血圧がすこし穏やかなであり、ヒト様本態性高血圧モデルと肥満を合併する **SHR-cp** ラットについても検討した。モデル動物の脂肪細胞を用いて初代培養を行い、その分泌物を分析し、脂肪細胞由来因子の肥満・高血圧による臓器障害について考察した。

4. 研究成果

(1) メタボリックシンドロームにおける臓器障害

肥満を基盤として高血圧をはじめとした生活習慣病を集積するメタボリックシンドロームは、各生活習慣病単独の場合より、その症状を重症化させるため問題化されている。近年、脂肪細胞より様々な生理活性物質が分泌されていることが明らかとなり、肥満における病態の要因としても考えられている。本研究では、**MCP-1** について注目した。肥満・高血圧自然発症ラット **SHR-cp** は、若週齢より高度肥満と高血圧を示し、内臓脂肪の著しい蓄積が認められた。12週齢においては、**SHR-cp** では、痩せ型と比較して微量アルブミン量が増加していた。腎臓組織では、炎症性サイトカインである **COX2**、**PAI-1** の発現が痩せ型と比較して **SHR-cp** で亢進していたのに対し、抗炎症作用を示す **PPAR γ** および **endothelial nitric oxide synthase** の発現は **SHR-cp** で低下していた (図1)。以上のことから、肥満素因をもたない痩せ型に比べ、**SHR-cp** では腎臓組織の炎症が亢進し、腎障害の進展がみられた。

MCP-1 は、肥満により肥大化した脂肪組織に単球・マクロファージを誘引して炎症性変化をもたらす、ひいてはインスリン抵抗性を惹起すると考えられている。

一方、腎臓においては、マクロファージの集積が糖尿病性腎症発症の重要な因子であると考えられている。2型糖尿病の腎症モデルである **db/db** マウスでは、**MCP-1** の欠損によりマクロファージの集積および組織障害を軽減することが報告されており、腎障害発症・進展に **MCP-1** が関与していることが示唆されている。

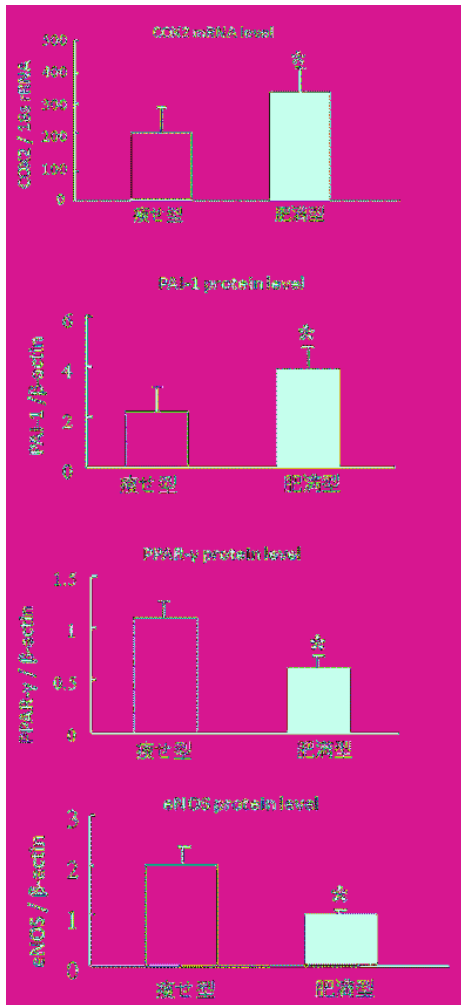


図1. 12週齢腎臓における炎症マーカーと抗炎症マーカーの発現変化
 平均値±標準偏差, *P<0.05 vs 痩せ型

そこで、メタボリックシンドロームによる腎障害発症・進展の機序に関する更なる知見を得るために、腎障害に対する MCP-1 の関与について調べた。

SHR-cp では、腎臓組織中におけるマクロファージにより誘導される Interferon γ -inducible protein 10 の遺伝子発現、および TNF- α 濃度は、両者とも痩せ型と比較して亢進していたことから、腎臓へのマクロファージの集積が生じる可能性が示唆された。次に、腎障害に対する MCP-1 の関与を調べるため、脂肪組織の組織像、脂肪組織における MCP-1 遺伝子の発現、および血中 MCP-1 濃度を調べた。その結果、SHR-cp では脂肪細胞の肥大化がみられ、脂肪組織において MCP-1 遺伝子発現が亢進しており、血中 MCP-1 濃度が上昇していた (図2)。

腎障害発症・進展機序のひとつとして、肥満が MCP-1 を誘導し、マクロファージを介して腎臓組織に障害を発症させる可能性が考えられた。腎障害発症・進展機序のひとつとして、肥満が MCP-1 を誘導し、マクロファージを介して腎臓組織に障害を発症させる可能性が考えられた。

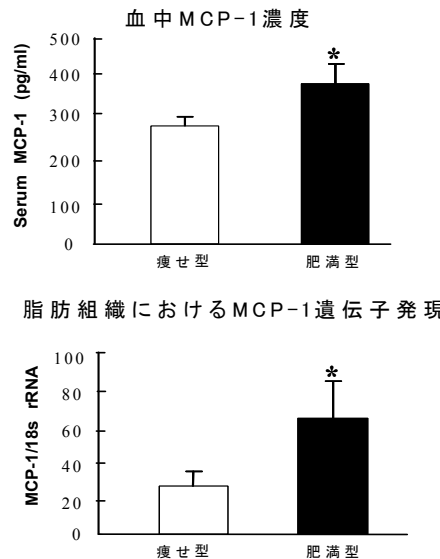


図2. 12週齢における MCP-1 発現
 平均値±標準偏差, Lean: *P<0.05 vs 痩せ型、
 MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1

(2) 食塩負荷による病態変化

メタボリックシンドロームモデルラット SHRSP.ZF に 1%食塩水を 4 週間飲水負荷し、やせ型同腹子 (Lean) に比べて、顕著な収縮期血圧の上昇がみられ、メタボリックシンドロームにおいては食塩感受性が助長されていた (図3)。

また、それともなう腎障害が認められ、やせ型高血圧ラットと比べ、高血圧と肥満をあわせて発症する SHRSP.ZF では、臓器における炎症がさらに増悪化することが確認された。SHR-cp に比べ、SHRSP.ZF はより重篤な高血圧を示し、Lean は同程度の高血圧を示す。SHRSH.ZF は Lean よりも血中 MCP-1 濃度は高い傾向にあった。腎臓における MCP-1 遺伝子発現量は、食塩負荷によって Lean では約 1.4 倍増加したのに対し、SHRSP.ZF では約 3.5 倍と顕著な増加がみられた。また、SHRSP.ZF の尿中アルブミン排泄量は Lean よりも有意に多く、高血圧由来の腎障害に加え、メタボリックシンドローム状態により、食塩による腎障害の亢進が認められた。

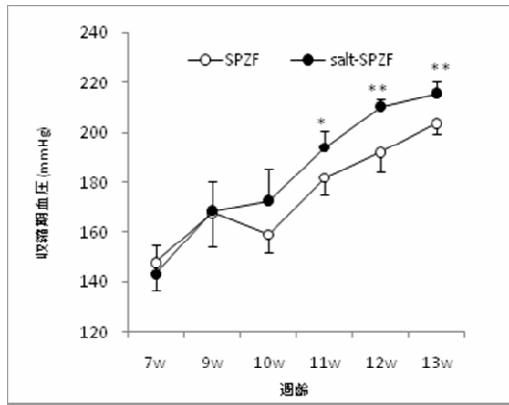


図3. 食塩負荷による血圧変化
 平均値±標準偏差。
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs SPZF (食塩負荷なし)

(3) 脂肪細胞由来 MCP-1 の病態への関与
 肥満では、脂肪組織における MCP-1 発現が亢進することから、脂肪細胞由来 MCP-1 が体内の炎症に関与していると考えられる。そこでモデル動物由来の脂肪細胞から分泌される MCP-1 分泌量を痩せ型と比較したところ、やせ型およびモデル動物で差はみられなかった。

肥満による腎障害には、他の脂肪細胞由来因子の関与が考えられ、今後さらに新たな機序の探索が必要である。

本研究では、腎障害が肥満で亢進しており、肥満だけでなく複合生活習慣病、メタボリックシンドロームではさらに腎障害をはじめとする肥満病態の進展が加速化されることが示唆された。環境因子としての食事はそれに大きく影響を与えるものであり、食塩は高血圧だけでなく、メタボリックシンドロームにおいても危険因子となりうることを示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

Chechi K, Yasui N, Ikeda K, Yamori Y, K Cheema S.

Flax oil-mediated activation of PPAR- γ correlates with reduction of hepatic lipid accumulation in obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rats, a model of the metabolic syndrome. 査読有

Br J Nutr 104(9):1313-21 (2010).

安井菜穂美、根岸裕子、奈良安雄、家森幸男、池田克巳、メタボリックシンドローム関連モデル動物、日本臨牀、査読無、358-363

(2011) .

[学会発表] (計 1 件)

Yasui N, Adipocytokines expressions in SHR-NDmcr-cp rats, a Model of Metabolic syndrome.

14th International SHR Symposium, September 22-25, 2010, Montreal, Canada.

[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 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安井菜穂美 (YASUI NAOMI)

武庫川女子大学・薬学部・助教

研究者番号 : 70399145