

28PW-am217

活性酸素種産生遺伝子の発現上昇は、肥満・インスリン抵抗性の発症に先行する。
○長田 直人¹, 野田 浩代¹, 篁 俊成², 宮本 謙一^{1,3} (¹金沢大院薬, ²金沢大院医, ³金沢大病院薬)

【目的】肝臓と脂肪組織は、脂質やサイトカインなど様々な生理活性因子の放出を介して相互作用している。この臓器連関が糖・脂質代謝の恒常性維持に重要であり、その破綻がインスリン抵抗性の形成に関与する可能性がある。本研究では、高脂肪食負荷マウスの肝臓および脂肪組織の遺伝子発現を包括的に解析し、両者が関連してインスリン抵抗性の形成に関与する代謝経路の抽出を試みた。

【方法】雄性 C57BL/6J マウスを2群に分け、6週齢より通常食(脂質 6%; n = 10)または高脂肪食(脂質 40%; n = 10)で飼育した。6、24週後にインスリン抵抗性、血中・肝組織中の脂質プロファイルを評価し、肝臓・脂肪組織の遺伝子発現をマイクロアレイおよび Real-time PCR 法を用いて解析した。

【結果・考察】24週時点で高脂肪食負荷マウスは対照マウスに比し、有意な肥満、インスリン抵抗性を認めた。遺伝子発現解析の結果、肝臓・脂肪組織で協調的に発現が変化する遺伝子群として糖・脂質代謝関連遺伝子以外に酸化ストレス関連遺伝子群を見出した。この変化は、肥満・インスリン抵抗性が惹起される以前の負荷後6週より認めており、高脂肪食負荷マウスの肝臓では ROS 産生に関与する (1)脂肪酸酸化系遺伝子、(2)NADPH oxidase の発現が上昇していた。脂肪組織でも、同様の mRNA 発現量増加を認めており、高脂肪食による ROS 産生経路としてミトコンドリア・ペルオキシソーム・ミクロソームでの脂肪酸酸化の亢進、NADPH oxidase の活性化の関与が示唆された。一方、インスリン抵抗性を誘導することが知られる遊離脂肪酸(FFA)と tumor necrosis factor (TNF)- α の血中レベルは、負荷後6週では高脂肪食群と対照群間で有意差が無いことから、酸化ストレスは FFA や TNF- α よりも早期からインスリン抵抗性の形成に関与する可能性が示唆された。