

L-シトルリンの摂食抑制を介した抗肥満効果のメカニズムの検証

山岸淑恵1)、工藤麻耶2)、吉富久恵2)、渡邊綾子2)、勝呂 栞1)、高明2)
 1)プロテインケミカル株式会社、2)武庫川女子大学薬学部

背景と目的

【L-シトルリンとは】

L-シトルリンはスイカなどウリ科の植物に豊富に含まれる遊離アミノ酸の一種である。一酸化窒素産生に関与し、血流改善や抗高血圧作用があることが知られている。一方、我々はL-シトルリンが糖代謝を改善する作用を示すことを報告している。また、L-シトルリンはKK-Ayマウスを用いた試験において肝臓における脂肪酸燃焼を促進することで脂肪量を減少し、体重の増加を抑制することによる抗肥満効果を示すことを報告している。さらに、KK-Ayマウスを用いた試験では、L-シトルリンの摂取によって摂餌量が減少する傾向が観察された。

【L-シトルリンの摂食抑制作用についての予備試験】

方法

Sparague-Dawley (SD) ラットに水道水 (Control, n=9) またはL-シトルリン添加水 (L-Cit, n=9) を7週間自由摂取させ、摂餌量と体重の測定を行った。また、試験終了後に脳視床下部を摘出し、western blottingによるタンパク質解析を行った。

結果

L-Citの摂餌量はControlに比べて減少し、体重の増加も抑制する傾向を示した。また、脳視床下部における摂食抑制因子の一つであるPOMCの発現におよぼす影響を調べたところ、L-CitはPOMCの発現量を増加させた。一方、L-Citは摂食促進因子の一つであるNPYの発現には影響をおよぼさなかった。

→ L-シトルリンは摂食抑制因子POMCの抑制を介した摂食抑制作用によって摂餌量を減少した可能性が考えられた。

【目的】

本研究は、L-シトルリンの摂食抑制作用についてのさらなるメカニズムの検討を目的として、高脂肪食を給餌したラットの摂餌量、体重、摂食抑制因子におよぼす影響を評価した。

方法

●試験動物

8週齢雄性 SDラット

Control群 (n=9)

→ 高脂肪食 + 水道水

L-Cit群 (n=9)

→ 高脂肪食 + L-シトルリン 0.375% 添加水

} 11週間飼育

●観察項目

試験期間中

➢ 摂餌量、体重の測定

試験終了後

➢ 脳視床下部の摘出、western blottingによるタンパク質解析

結果

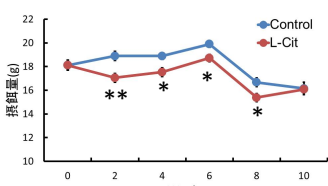


Fig. 1 摂餌量におよぼす影響

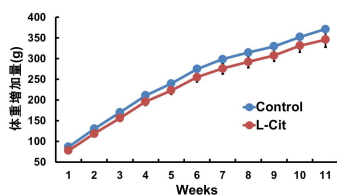


Fig. 2 体重増加におよぼす影響

L-CitはControlに比べて2週目以降の摂餌量が有意に減少した (Fig. 1)。また、L-CitはControlに比べて体重の増加を抑制する傾向を示した (Fig. 2)。そこで摂餌量減少のメカニズムを調べるため、摂食調節中枢である脳視床下部を中心に関連因子の解析を行った。

結果

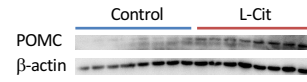


Fig. 3 POMC発現量におよぼす影響

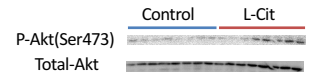


Fig. 4 Akt (Ser473) のリン酸化におよぼす影響



Fig. 5 mTORのリン酸化におよぼす影響

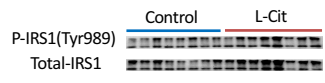


Fig. 6 IRS1 (Tyr989) のリン酸化におよぼす影響

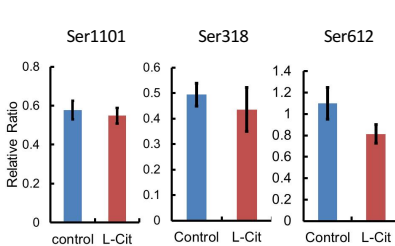


Fig. 7 IRS1のセリンリン酸化ポイントにおよぼす影響

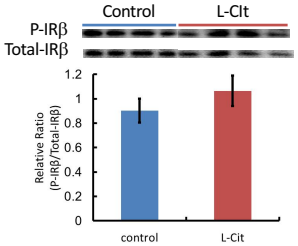


Fig. 8 IRβのリン酸化におよぼす影響

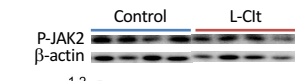


Fig. 9 JAK2のリン酸化におよぼす影響

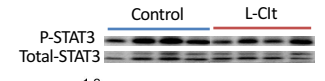


Fig. 10 STAT3のリン酸化におよぼす影響

L-CitはControlに比べてPOMCの発現量を有意に増加させた (Fig. 3)。さらに、L-CitはControlに比べてAkt (Ser473) およびmTORのリン酸化を有意に増加させた (Fig. 4, 5)。一方、L-CitはIRS1 (Tyr989) およびIRS1 (Ser1101, Ser318, Ser612)、IRβのリン酸化には影響しなかった (Fig. 6, 7, 8)。また、L-CitはJAK2およびSTAT3のリン酸化には影響しなかった (Fig. 9, 10)。

まとめ

本研究の結果、L-シトルリンは高脂肪食を給餌したSDラットにおいて、摂餌量を減少し、体重の増加を抑制する傾向を示した。そのメカニズムとして脳視床下部における摂食調節因子の一つであり、摂食行動を抑制するPOMCにおよぼす影響を調べたところ、L-シトルリンはPOMCの発現を有意に増加することが示された。脳視床下部におけるPOMCの調節シグナルはレプチン経路、インスリン経路、mTOR-Akt経路があることが知られている。L-シトルリンはレプチン経路においてJAK2およびSTAT3のリン酸化には影響しなかった。また、インスリン経路において、L-シトルリンはAktのリン酸化は増加したものの、その上流のIRSおよびIRβのリン酸化には影響をおよぼさなかった。一方、mTOR-Akt経路において、L-シトルリンはAktのリン酸化を増加し、さらにその上流のmTORのリン酸化も増加した。

以上のことから、L-シトルリンは脳視床下部においてmTOR-Akt経路を介したPOMCの発現量増加によって摂食抑制作用を示し、摂餌量を減少させた可能性が考えられた。

