

肥満に伴う脂肪組織リモデリング過程における
血管新生をターゲットとした食品・天然物成分のスクリーニング

三重大学大学院生物資源学研究科・准教授 青木 直人

■ 目的

脂肪細胞が増殖、分化、肥大化を繰り返すことが脂肪組織の肥大化につながるが、その際血管新生も重要な役割を果たす。肥満の発症は遺伝的な要因もあるが、その多くが生活習慣に起因すると考えられる。そこで本研究では、脂肪組織リモデリング因子 milk fat globule-EGF factor 8(MFG-E8)や MMP の合成・分泌を指標として、血管新生を標的とした各種食品・天然物成分の探索を目的とした。

■ 方法

脂肪細胞のモデルとして 3T3-L1 細胞を用いた。脂肪細胞への分化誘導は定法により実施した。分化誘導後 8～10 日目の 3T3-L1 脂肪細胞に対して、TNF- α (10ng/mL) と各種茶カテキン成分、各種大豆イソフラボン成分、レスベラトロール、クルクミンなどを共添加(全て 50 μ M)した。24 時間培養後、培養上清を回収し、超遠心分離によりアディポソームを調製した。遺伝子発現量はリアルタイム PCR により定量した。血管新生は正常ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)の遊走と管形成を指標として評価した。個体レベルの実験では、生後 5 週齢の C57BL/6J 雄マウスを 5 匹ずつ 3 群に分け、5%脂肪を含む低脂肪食(LF)、35%脂肪を含む高脂肪食(HF)、0.5%茶カテキン混合物を含む 35%脂肪の高脂肪食をそれぞれ与えて 8 週間飼育した。副精巣周囲脂肪組織を摘出し、各種遺伝子発現定量に供した。

■ 結果および考察

調べた成分のうち、茶カテキン成分(EGCG)とレスベラトロールが TNF- α 処理によって亢進する MFG-E8 および MMP の分泌および遺伝子発現を有意に減少させることが明らかとなった。またこれらの成分は PAI-1 や VEGF の発現も減少させた。また両成分は、ヒト血管内皮細胞の遊走を有意に阻害し、管形成も有意に抑えることが明らかとなった。

8 週間にわたる高脂肪食摂取の結果、MFG-E8, MMP-2, PAI-1 および VEGF の発現は、通常食摂取に比べていずれも有意に上昇した。一方高脂肪食と 0.5%カテキンを同時摂取させるとこれらの上昇がほぼキャンセルされることが明らかとなった。

結果的に今回調べた成分で効果の見られたものは EGCG とレスベラトロールに限られた。脂肪細胞における血管形成関連タンパク質およびその遺伝子の発現に対する両成分の効果は今回の発見が初めてである。EGCG が個体レベルで抗肥満効果を示すことはヒトを含めて報告例があるが、その効果の一部は血管新生関連遺伝子の発現抑制によるものであることが示唆された。

■ 結語

様々な食品・天然物成分を調べた結果、緑茶に豊富に含まれる EGCG と赤ワインに豊富に含まれるレスベラトロールが、脂肪細胞における血管新生関連タンパク質および遺伝子発現を抑制することが明らかとなった。またこれら成分は血管内皮細胞に対しても直接作用し、血管新生を抑制することも併せて明らかとなった。これらの EGCG の効果はマウスを用いた個体レベルでの実験でも明らかとなった。以上より、EGCG やレスベラトロールは、脂肪組織における血管新生抑制を介して代謝改善効果を示すことが強く示唆された。