

体重調節中枢の長寿遺伝子サーチュインは「中年太り」を抑制する 食べ過ぎは体重調節中枢のサーチュインを抑制する

肥満とそれに伴うメタボリックシンドロームは大きな社会的問題です。摂取カロリーの過剰の結果として起こる肥満は、様々な病気を引き起こして寿命を縮めます。その反対に、必要な栄養素をとったうえで摂取カロリーを制限すると、多くの生き物が健康・長寿になります。長寿遺伝子サーチュインはこの効果を担うとされています。

哺乳類では、脳の視床下部という部位に体重の制御中枢があり、食欲とエネルギー消費量のバランスを調節して体重を一定に維持しています。この部分のサーチュインは加齢とともに減少しますが、そのことがいわゆる「中年太り」に寄与するかわかっていませんでした。

今回、国立大学法人群馬大学（高田邦昭学長）・生体調節研究所（岡島史和所長）・代謝シグナル研究展開センター（北村忠弘センター長）・代謝シグナル解析分野の佐々木努准教授と北村忠弘教授は、生理学研究所、大阪大学、富山大学との共同研究により、視床下部で長寿遺伝子サーチュイン量を増やしたマウスは「中年太り」しにくいことを明らかにしました。しかし、これらのマウスに高カロリー食を与えると太ってしまい、その原因は高カロリー食が視床下部のサーチュインの機能を抑制するためであることを明らかにしました。その結果、体重制御中枢の機能が破綻し肥満を助長していることが示唆されます。

私たちは、視床下部の体重制御中枢を担う神経細胞特異的にサーチュイン遺伝子を増やした遺伝子改変マウスを作成し、加齢に伴う体重増加への影響を検討しました。その結果、普通食で飼育してやるとこれらのマウスの食欲は抑制され、エネルギー消費量が増えました。その結果、加齢に伴う体重増加（いわゆる「中年太り」に相当）が抑制されました。しかし、このマウスを高カロリー食で飼育してやると、「中年太り」の抑制効果は完全になくなってしまいました。その原因は、高カロリー食が視床下部のサーチュイン蛋白量とサーチュインの活性化に必要な NAD（ニコチナミドジヌクレオチド）を減らしてしまうためでした。

現在、体内の NAD を増やすような治療法が欧米で開発中ですが、私たちは今後、体重制御中枢のサーチュインがなぜ加齢や高カロリー食で減るのかを解明し、相乗効果のある治療法の開発につなげたいと考えています。

本研究結果は、欧州の専門誌 *Diabetologia* 電子版にグリニッジ標準時間 1 2 月 2 6 日午前 7 時（日本時間 1 2 月 2 6 日（木）午後 4 時）掲載予定です。

1. 背景

メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪型肥満を共通の要因として高血糖、脂質異常、高血圧が引き起こされる状態で、それぞれが重複した場合は命にかかわる病気を招くこともあります。これらはいわゆる生活習慣病と呼ばれるもので、日本にはおよそ2000万人のメタボリックシンドロームとその予備軍と言われる人たちがいます。そして肥満がメタボリックシンドロームの原因の一つです。いわゆる「中年太り」はその第一歩です。では、ヒトはなぜ太るのか、それは過剰に摂取したカロリーが脂肪として蓄積されるからです。

哺乳類では、脳の視床下部という部位に体重の制御中枢があり、食欲とエネルギー消費量のバランスを調節して体重を一定に維持しています。特に体重制御の一次中枢は視床下部の弓状核と呼ばれるところにあります（図1）。脳は全般に血液中の物質の影響を受けにくいように保護されていますが、弓状核の部分は血液中の物質を感知できるようになっているため、体の栄養状態を感知して体重を調節します。この一次中枢には **POMC** 陽性神経細胞と **AgRP** 陽性神経細胞があります。両者が協調して視床下部の他の部位にある二次中枢の働きを制御します。その結果、**POMC** 陽性神経細胞は体重を減らす方向へ、**AgRP** 陽性神経細胞は体重を増やす方向に働きます。

サーチュインとは **NAD**（ニコチナミドジヌクレオチド）という物質によって活性がオンになるタンパク質です。下等動物のサーチュインを増やしてやると寿命が延びること、またカロリー制限による健康・長寿の効果にはサーチュインが必要なこと、などから、サーチュインは長寿遺伝子として知られています。また、マウスの脳でサーチュインを増やすと長寿になることが今年9月に米国のグループから報告されています。しかし、視床下部のサーチュインが体重を増やす方向に働くのか、減らす方向に働くかについては、意見が分かれています。

中年太りは、体重制御中枢の働きが加齢とともに悪くなることによって起こると考えられます。一方で、弓状核のサーチュインは加齢に伴い減少します。そこで、私たちは「加齢に伴って減るサーチュインを体重調節の一次中枢で増やしてやれば、中年太りは予防できるのではないか？」と考えました。

2. 研究手法と成果

そこで、サーチュイン遺伝子の量を **POMC** 神経細胞だけで増やした遺伝子改変マウスと **AgRP** 神経細胞だけで増やした遺伝子改変マウスを作り、まず普通食を与えて体重への影響を検討しました。その結果、どちらのマウス

も加齢に伴う体重増加（いわゆる「中年太り」）が抑制されました。しかし、**POMC** 神経細胞だけでサーチュインが増えたマウスはエネルギー消費量が増えてやせたのに対し、**AgRP** 神経細胞だけでサーチュインが増えたマウスは食欲が抑制されてやせました。

次に、マウスの「中年太り」が解消されたので、いわゆる不摂生な食事に相当するような高カロリー食をマウスに与えても太らないか検討しました。残念ながら、これらのマウスは普通に太ってしまいました。そこで、「なぜ高カロリー食を与えると体重増加の抑制効果がなくなるのか」について検討しました。その結果、高カロリー食は弓状核のサーチュインのタンパク量を減らし、かつ、サーチュインをオンにするのに必要な **NAD** の量も減らしてしまうことがわかりました。体重調節の一次中枢は血液中の物質の影響を受けやすいため、同部位で増やしたサーチュインが高カロリー食の影響により抑制されてしまい、体重増加の抑制効果がなくなったと考えています。

3. 今後の展望

今回、体重調節中枢の長寿遺伝子サーチュインは「中年太り」を抑制すること、そして食べ過ぎは体重調節中枢のサーチュインを抑制してしまうこと、を明らかにしました。今後、体重制御中枢のサーチュインがなぜ加齢や高カロリー食で減るのかを解明し、加齢や食べ過ぎに伴う体重増加への治療法の開発につなげたいと考えています。

連絡先

群馬大学生体調節研究所 代謝シグナル解析分野

佐々木努、北村忠弘

電話：027-220-8846（佐々木）、027-220-8845（北村）

FAX：027-220-8849（共通）

Email：tsutomus@gunma-u.ac.jp（佐々木）

kitamura@gunma-u.ac.jp（北村）

図1：視床下部の構造

