

運動と視床下部 Sirt1 との関連性について

新潟医療福祉大学 健康栄養学科・川上心也

【背景】

NAD 依存性脱アセチル化酵素(Sirt1)は、全身の細胞に存在しており、老化に伴う疾病(Ⅱ型糖尿病, 動脈硬化等)を防ぎ、寿命延長効果を持つとされ、近年大きな注目を集めている。近年の研究では、視床下部で発現する Sirt1 が、カロリー制限時の適応調節因子として働く (Sato et al. J Neurosci. 2010) と共に、高脂肪食摂取による肥満時のエネルギー消費の増大にも関わることが示唆されている (Ramadori et al. Cell Metab. 2010)。従って、視床下部の Sirt1 は、カロリー制限や肥満といった栄養状態の変化に対し、生体の生理的な頑健性を維持・発揮する役割を担うと考えられている。

一方、運動には、摂食抑制効果があるとされ、肥満防止効果を持つと言われているが、その詳しい機序は不明である。そこで本研究では、運動により視床下部 Sirt1 の活性が誘起され、摂食量が制御される可能性について調べ、運動が視床下部の Sirt1 を介し生体に与える影響を検討するものとした。

【方法】

供試動物には、3週齢の Wistar 系雄ラットを用いた。ラットは、普通食群、高脂肪食群、普通食+週1日運動群、高脂肪食+週1日運動群の4群に分け、8週間飼育した。運動群は回転ケージで飼育し、自発走行運動を課した。また、各群の摂食量についても記録した。

飼育期間終了後、深麻酔下で断頭し、視床下部を摘出した。さらに、内臓脂肪量についても測定した。摘出した視床下部には可溶化処理を施し、その後ウェスタンブロッティング(WB)法を用いて各種のタンパク質発現量を測定した。測定したタンパク質は、Sirt1, Acetyl-Stat3(脱アセチル化により摂食を抑制する因子)、および Acetyl-FoxO1(脱アセチル化により摂食を促進する因子)である。また、可溶化処理後、Sirt1 の活性能を専用キットならびにマイクロプレートリーダーにより測定した。

【結果】

WB法で Sirt1 発現量、さらに Sirt1 活性能をそれぞれ測定した結果、各群間に統計学的な有意差は検出されなかった。

発現量に変化が見られたのは、Acetyl-FoxO1のみであった(図1)。二元配置分散分析では、運動の効果により発現量が有意に変化する($P<0.01$)との結果であったが、「運動の効果」と「食餌の効果」について交互作用が存在($P<0.01$)した。そこで、多重比較を Tukey-Kramer 検定により実施したところ、Acetyl-FoxO1 発現量は普通食(非運動)群に比べ高脂肪食(非運動)群で有意に減少($P<0.05$)し、さらに、普通食(非運動)群に比べ、普通食+週1日運動群、および高脂肪食+週1日運

動群でもそれぞれ有意に減少($P<0.01$)していた。

また、WB法で測定した視床下部 Sirt1 発現量と内臓脂肪量を使用し、ピアソンの相関係数の検定を実施すると、高脂肪食+週1日運動群以外の群で強い負の相関が検出された(表1)。

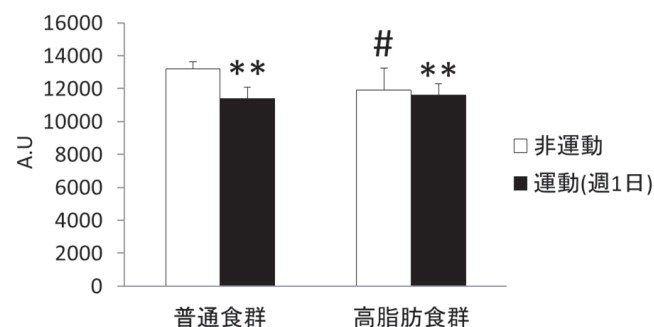


図1. 視床下部での Acetyl-FoxO1 発現量. # $P<0.05$ v. s 普通食(非運動)群, ** $P<0.01$ v. s 普通食(非運動)群.

表1. 視床下部 Sirt1 発現量と内臓脂肪量の相関(* $P<0.05$).

	非運動	運動(週1日)
普通食群	-0.76*	-0.83*
高脂肪食群	-0.73*	0.32

【考察】

本実験条件では、Acetyl-FoxO1 でのみ発現量が変化した(図1)。これは、普通食を摂取している場合に、Sirt1 による Acetyl-FoxO1 の脱アセチル化が運動により亢進することを示し、さらに、非運動の場合、普通食に比べ高脂肪食で Sirt1 による働きが亢進することを示している。発現量や活性に変化がなかったにも関わらず、Sirt1 の働きが亢進したことから、Sirt1 の活性化に必要な NAD⁺や、NAD⁺の生成に関わるニコチンアミドや NAMPT 等といった物質が、運動や高脂肪食摂取により調節を受けていると示唆される。

また、FoxO1 は視床下部において摂食促進の効果を持つが、各群の摂取エネルギー量に有意な差はなく、本実験からは、運動が視床下部の Sirt1 を介し摂食量の調節に関わる、との知見は得られなかった。

一方、表1より、高脂肪食+週1日運動群を除いて、視床下部 Sirt1 の発現量が多いほど、内臓脂肪量が減少する強い傾向が見られた。内臓脂肪は、交感神経の活動亢進により減少すると知られていることから、視床下部 Sirt1 の発現量により、内臓脂肪量が調節される可能性が示唆された。また、表1から、高脂肪食摂取は、運動を介した場合に、視床下部 Sirt1 の内臓脂肪量調節機能を消失させるとも考えられるが、これは推測の域を出ず、今後の検討課題とした。

【結論】

視床下部に発現する Sirt1 は、週1日の自発運動で Acetyl-FoxO1 の脱アセチル化を促進し、さらに、Sirt1 の発現量は、内臓脂肪量の調節に関与することがそれぞれ示唆された。