

# 肥満モデル動物におけるエネルギー代謝と大豆たん白質ペプチド

## EFFECTS OF SOY PEPTIDES ON ENERGY METABOLISM IN OBESE ANIMALS

斉藤昌之（北海道大学獣医学部）

Masayuki SAITO

Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo 060

### ABSTRACT

Effects of dietary soy protein peptides on body weight and brown adipose tissue (BAT) thermogenesis were examined in hypothalamic obese animals. Groups of gold-thioglucose induced obese mice were given a diet containing either soy peptides (SP) or amino acids (ED). Under conditions of *ad libitum* feeding and mildly restricted feeding, the SP group lost body weight more and had smaller parametrial white adipose tissue than the ED group, while gastrocnemius muscle weight was almost the same in the two groups. Similar effects of SP on body weight were also found in obese rats with ventromedial hypothalamic lesions. In these obese rats, the thermogenic activity of BAT, assessed from GDP-binding to mitochondria, was decreased in the ED group compared with the SP group. Thus, SP was more effective in body weight reduction, probably due to the enhancement of BAT thermogenesis. *Nutr. Sci. Soy Protein, Jpn.* 12, 91-94, 1991.

我々は、大豆たん白質由来のペプチドの栄養効果、特にエネルギー代謝に及ぼす影響に関する一連の研究の過程で、大豆ペプチドが交感神経の活性化を介して熱産生を亢進させ、エネルギー効率を低下させることを見出した<sup>1,2)</sup>。即ち、ラットに大豆ペプチドを窒素源とする飼料（SP食）を与えると、適切な割合で必須アミノ酸を含む飼料（ED食）を与えた場合と較べて、総摂食量が増加するにも拘らず成長が遅く、エネルギー効率の低下、即ち熱発生という形でのエネルギー散逸が増加した。この時、熱産生の特異的部位として知られている褐色脂肪組織（brown adipose tissue, BAT）の機能や、これを支配する交感神経の活動も亢進するので、これがエネルギー効率の低下に主に寄与していると考えられた。

ところで、肥満モデル動物においては、交感神経-BAT系の機能低下が認められ、これによるエネルギー消費の減少が肥満の進展・維持に寄与していると考え

えられている<sup>3,4)</sup>。上述のように、SP食が交感神経-BAT系を賦活化する作用を持っているのならば、肥満に対してSP食は阻止効果を示す可能性が高い。この考えを検証するために、今回はマウス及びラットを用いて視床下部性肥満モデルを作成し、SP食の影響を調べた。

### 実験方法

ICR系雌性マウス（20-24 g）に gold-thioglucose（Sigma, 0.8 mg/g 体重）を腹腔内投与し、20週後の体重が40 g以上となった個体を肥満マウスとみなして、SP食あるいはED食を与えた。SP食は、大豆ペプチド（ハイニユート PM）12%、デキストリン84%、大豆油1%、塩・ビタミン混合3%を含んでおり、一方対照飼料としたED食は、必須アミノ酸4.6%、非必須アミノ酸7.4%、デキストリン84%を含み、医療用成分栄養剤（エレンタール、森下製薬）をベースにして調製

した。これらの SP 食並びに ED 食は、適量の水と混合して半固形状にして与えた。

ラットの肥満モデルを作成するために、視床下部腹内側核 (ventromedial hypothalamus, VMH) を、電氣的に破壊した。即ち、SD 系雌性ラット (150-180 g)

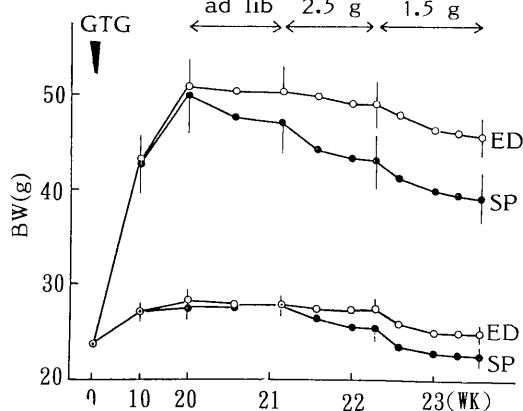


Fig. 1. Effects of soy peptide diet (SP) and amino acid diet (ED) on body weight of gold-thioglucose (GTG) induced obese mice.

をネンブタール麻酔し、脳定位固定装置を用いて両側の VMH に電極を挿入し、直流電流 (1.5 mA) を15秒間通電した。VMH 破壊後、ED 食で2週間飼育し、その後ラットを2群に分け、1群にはそのまま ED 食を、他群には SP 食を与えた。3週間体重と摂食量を測定してから断頭屠殺し、肩甲間 BAT を取り出しミトコンドリア画分を調製した。この標品に対する<sup>3</sup>H-GDP の結合量を前報<sup>1)</sup>の如く測定し、シトクロームオキシダーゼ活性と対比しつつ熱産生能を評価した。

## 結果と考察

グルコースの金誘導体である gold-thioglucose (GTG) の投与は、マウスで視床下部性肥満を作成する最も簡便な方法である。0.8 mg/g GTG を腹腔内に投与すると、2～3日以内に約20%の個体が死亡するが、残りの個体の70%以上は体重が大幅に増加し20週後には $51 \pm 3$  g にも達し、対照マウス ( $28 \pm 0.5$  g) に比べて著しい肥満となった (Fig. 1)。

これらのマウスに SP 食か ED 食を、9日間自由に摂取させたところ、対照マウスの体重は変らなかったが、SP 食を与えた肥満マウスでは体重が減少した (-2.8 g)。しかし ED 食ではほとんど変わらなかった (-0.3 g)。次の9日間1日当りの食餌量を2.5 g に制限

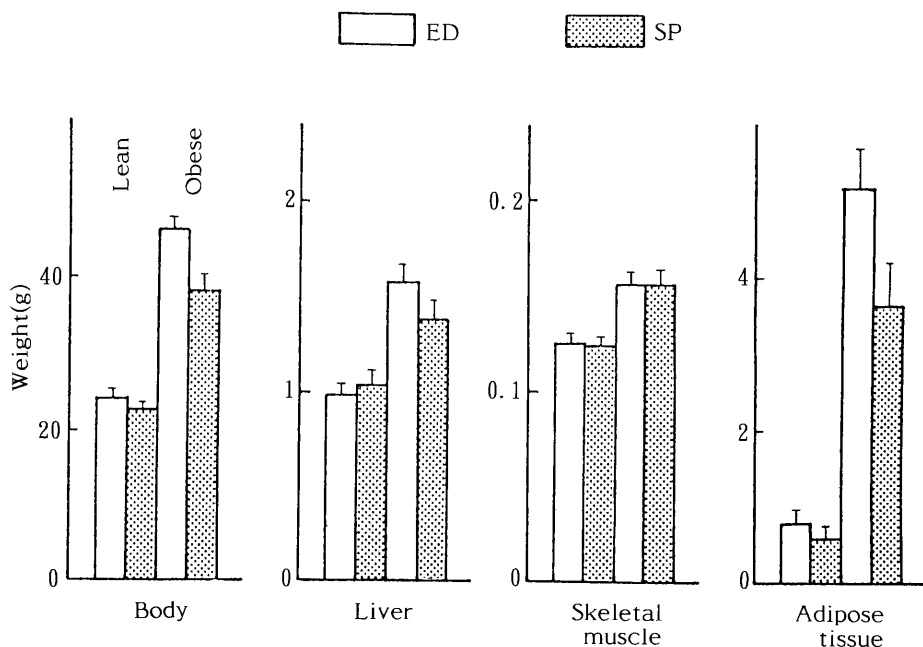


Fig. 2. Body and organ weights of lean and obese mice fed ED or SP for 27 days.

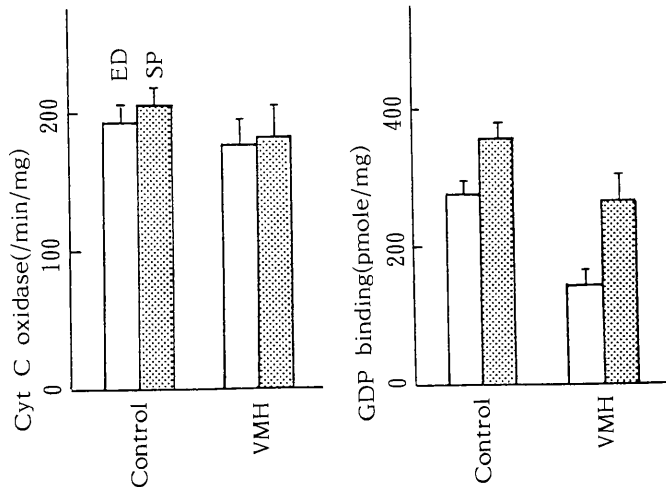


Fig. 3. Cytochrome oxidase activity and GDP-binding capacity of mitochondria isolated from the interscapular brown adipose tissue.

すると、体重減少の程度は、ED 食よりは SP 食の方が、また対照群よりは肥満群の方が、いずれも顕著であった（肥満 ED 群、 $-1.6$  g; 肥満 SP 群、 $-3.9$  g; 対照 ED 群、 $-0.3$  g; 対照 SP 群、 $-2.2$  g）。最後の 9 日間は、食餌量を  $1.5$  g と更に厳しく制限したが、この条件下では、いずれの群でも体重がかなり低下し、SP 食の特別な効果は不明瞭となった。これは、おそらく SP 食、ED 食に拘らずに総エネルギー量が絶対的に不足する為であろう。いずれにせよ、自由摂取ないしは軽度の摂取制限条件下では、ED 食に比べて SP 食は体重をより低下させるが、この効果は肥満マウスにおいて特に著しいことが判明した。

27 日間の体重測定の後、種々の臓器重量を測定した (Fig. 2)。対照マウスの体重や肝臓、骨格筋 (腓腹筋)、傍子宮白色脂肪組織の各重量は、SP 食と ED 食間に有意差が認められなかったが、肥満マウスでは、SP 食群の体重と白色脂肪組織が ED 食群に比べて低値となっていた。この場合骨格筋重量は両群で全く差異が認められなかった。これらの結果は、SP 食は肥満マウスの体脂肪の減少に特に有効であることを示唆しており、極めて興味深い。今後、体組成の分析や広範囲の臓器測定など、より精細な実験が必要であろう。

肥満動物に対する SP 食の効果を更に確認し、併せて BAT 熱産生機能の変化を調べるために、次に、ラット ( $160 \pm 6$  g) の VMH を破壊して肥満の進展の程度を測定した。VMH 破壊後 ED 食を自由に与えると、

1 週目位より多食となり 5 週目には  $283 \pm 7$  g となり、非破壊対照ラット ( $220 \pm 2$  g) に比べて明らかな肥満傾向がみられた。しかし、途中の 2 週目から SP 食を与えると体重の伸びは鈍化し  $242 \pm 6$  g にしか達しなかった。この 3 週間の体重増加と摂食量の比を求め、エネルギー効率の目安とすると、対照群よりも、VMH 破壊群が、また SP 食群よりも ED 食群が、いずれも高値となった。換言すれば、熱産生は逆の関係となり、VMH 破壊 ED 食群で最も低下していることになる。Fig. 3 は、各群の BAT 熱産生機能を、ミトコンドリア画分への GDP 結合量を指標として測定した結果を示している。前報<sup>1)</sup>のように、非肥満対照群でも SP 食群の方が ED 食群よりも GDP 結合が高い傾向が認められるが、VMH 破壊群ではこれがより明瞭となり、VMH 破壊 ED 食群では対照群に比べて GDP 結合が大幅に低下していたが、SP 食摂取によって回復することが明らかとなった。なおこの場合、同じミトコンドリア酵素であるシトクロームオキシダーゼ活性は、各群間で特記すべき差異は認められなかった。

以上の結果より、大豆ペプチドは肥満動物におけるエネルギー効率を低下させて、肥満の進展をある程度軽減させる効果を持つことが明らかとなったが、これには BAT での熱産生の亢進が寄与している可能性が示された。

## 文 献

- 1) 齊藤昌之 (1989) : 大豆たん白質ペプチドの経管栄養への応用 : 熱産生に及ぼす影響. 大豆たん白質栄養研究会会誌, **10**, 81-83.
- 2) 齊藤昌之 (1990) : 交感神経活動に及ぼす大豆たん白質ペプチドの影響. 大豆たん白質栄養研究会会誌, **11**, 95-97.
- 3) Saito, M., Minokoshi, Y. and Shimazu, T. (1985) : Brown adipose tissue after ventromedial hypothalamic lesions in rats. *Am. J. Physiol.*, **248**, E20-E25.
- 4) 齊藤昌之, 嶋津 孝 (1988) : 神経と代謝調節, 朝倉書店, 東京.