

遺伝性肥満ラットの脂質代謝におよぼす多価不飽和脂肪酸と大豆たん白質の影響

EFFECTS OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND SOYBEAN PROTEIN ON LIPID METABOLISM OF GENETICALLY OBESE RATS

入谷信子・福田ひとみ・細見裕子（帝塚山学院短期大学）

Nobuko IRITANI, Hitomi FUKUDA and Hiroko HOSOMI
Tezukayama Gakuin College, Sakai 590-01

ABSTRACT

The effects of dietary polyunsaturated fat and soybean protein on lipogenic enzyme gene expression of genetically obese Wistar fatty rats have been investigated. The hepatic mRNA concentrations and activities of lipogenic enzymes were greatly increased by feeding a hydrogenated fat diet and reached similar levels between the fatty and lean rats. By feeding a corn oil diet, however, the increases were markedly reduced in the lean rats, but were not significantly reduced in the fatty rats. Consequently, when the animals were fed polyunsaturated fat, the mRNA concentrations and activities in the fatty rats were higher than those in the lean. Thus, it appeared that the higher gene expression in the fatty rats can be ascribed to the defects of polyunsaturated fatty acid suppression. The defects may be one of factors of obesity. On the other hand, the hepatic mRNA concentrations and activities of lipogenic enzymes were significantly decreased by soybean protein in comparison with those of the casein group in both the fatty and lean rats. The plasma triiodothyronine levels were higher in the fatty rat than in the lean, and elevated by feeding soybean protein. Conversely related to the triiodothyronine levels, the plasma triacylglycerol levels were decreased by soybean protein in both the fatty and lean rats. Thus, it is suggested that dietary soybean protein can contribute to reduce the triacylglycerol levels due to the increase of triiodothyronine levels as well as the suppression of lipogenic enzyme gene expression in the genetically obese Wistar fatty rats. *Rep. Soy Protein Res. Com., Jpn.* 15, 90-94, 1994.

遺伝性肥満の Zucker rat では脂肪酸合成が lean に比べて高いことが報告されており^{1,2)}、その脂質代謝異常が考えられる。私達は遺伝性肥満ラットの Wistar fatty rat を用いて脂肪酸合成とその調節の異常について研究し、さらに大豆たん白質による脂質代謝改善効果を調べた。

遺伝性肥満ラット (Wistar fatty rat) は Wistar Kyoto と Zucker との交配によりできたものである。Zucker と Wistar fatty rat は共に血中 insulin 値が高く、高脂血症であり、glucose tolerance が悪い^{3,4)}。ま

た、Zucker は血糖値が正常であるのに対して Wistar fatty rat は糖新生が高く、血糖値も高いのが特徴である。これらの遺伝性肥満ラットはインスリン感受性が低く、insulin receptor の異常が示唆されている。

実験方法

10～11週齢の雌 Wistar fatty rat とその lean を2日絶食後、10%コーン油または硬化油の合成飼料を3日間投与した時の肝脂肪酸合成系酵素 (acetyl-CoA carboxylase, fatty acid synthase, ATP-citrate lyase,

malic enzyme, glucose-6-phosphate dehydrogenase) の mRNA 量と酵素誘導を測定し⁵⁾, それらの誘導に対する多価不飽和脂肪酸と大豆たん白質 (SPI) の影響を調べた。さらに, 7~8 週齢の fatty rat を大豆たん白質の合成飼料で 3 週間飼育してその長期的な効果を調べた。食餌量は lean 間で, また, fatty 間で同量投与した。また, 血糖, 血中インスリン, triiodothy-

ronine, TG (triacylglycerols), コレステロール値を測定した。

結果と考察

固形飼料で飼育した時の脂肪酸合成系酵素遺伝発現

固形飼料で飼育した時, 一連の脂肪酸合成系酵素の mRNA 量と酵素活性は, いずれも肥満ラット Wistar

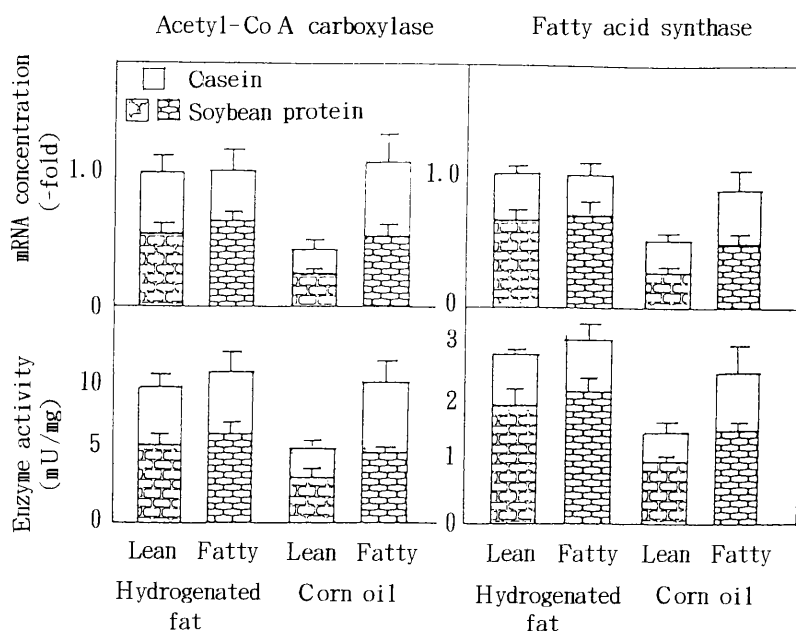


Fig. 1. The mRNA and enzyme induction of lipogenic enzymes in livers of Wistar fatty rats after refeeding a hydrogenated fat or corn oil diet to starved rats for 3 days. The Wistar fatty rats and their lean littermates of 7~8 wks old were fed a 5% hydrogenated fat or 5% corn oil/casein or soybean protein diet for 3 days after starved for 2 days. The mRNA concentrations and enzyme activities of lipogenic enzymes are shown in the upper and lower panels, respectively. The open bars show the levels for the casein groups and the patterned bars for the soybean protein groups. The mRNA concentrations are normalized to those for the lean rats. The mRNA concentrations and activities for the soybean groups were significantly different from those for the corresponding casein groups in the fatty and lean rats, $p < 0.05$ at least. The mRNA concentrations and activities in the lean rats fed the corn oil diet were significantly lower than those in the lean rats fed the hydrogenated fat diet, $p < 0.05$ at least. Although the mRNA concentrations and activities were not significantly different between the lean and fatty rats fed the hydrogenated fat diet, the levels were significantly higher in the fatty rats fed the corn oil diet than in the lean, $p < 0.05$ at least. Mean \pm SD, $n = 6$.

fatty で lean に比べて2～3倍高かった(データ省略)。Zucker についても同様の結果を得た(データ省略)。酵素活性については、Zucker や Wistar fatty rat で lean に比べて高いという従来の報告と一致した¹⁻⁴⁾。一連の脂肪酸合成系酵素 mRNA 量についての報告は他にみられないが、酵素活性とほぼ連動していた。

合成飼料で飼育した時の脂肪酸合成系酵素遺伝発現

絶食ラットに10%硬化油またはコーン油のカゼイン食または大豆たん白質食を3日間投与して mRNA と酵素を誘導した結果を Fig. 1に示した。代表で acetyl-CoA carboxylase と、fatty acid synthase について示したが、硬化油、コーン油食を問わず、また、lean, fatty を問わず、mRNA と酵素の誘導が大豆たん白質群で著明に低かった。

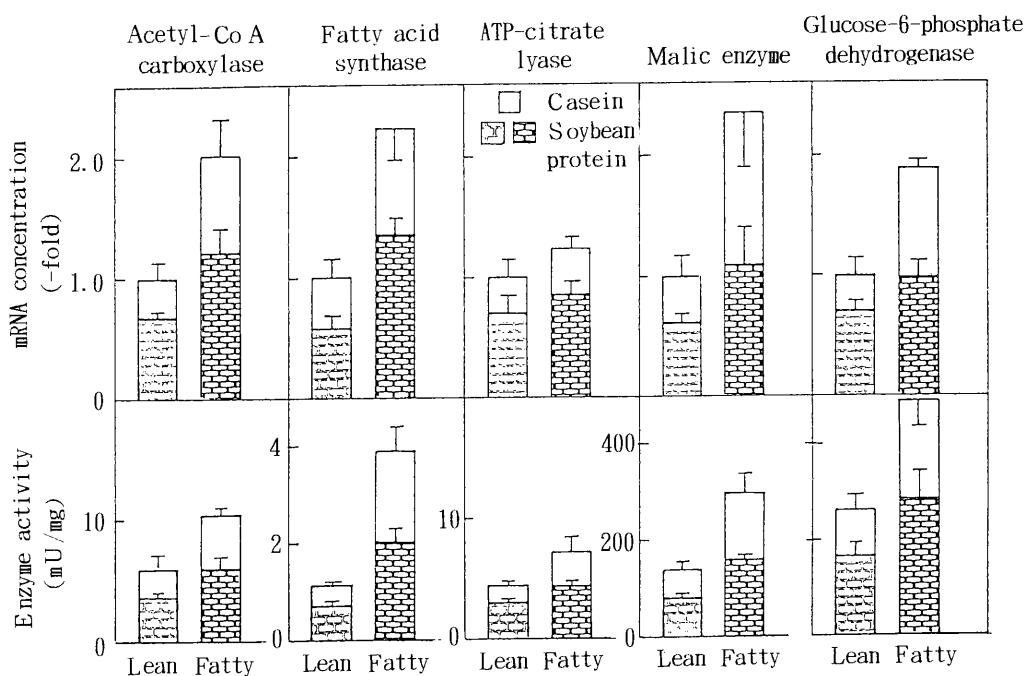


Fig. 2. The mRNA concentrations and activities of lipogenic enzymes in livers of Wistar fatty rats after feeding a corn oil diet/casein or soybean protein diet for 3 weeks. The Wistar fatty rats and their lean littermates of 7~8 wks old were fed a 5% corn oil/casein or soybean protein diet for 3 weeks before killed. The mRNA concentrations and activities of lipogenic enzymes are shown in the upper and lower panels, respectively. The open bars show the levels for the casein groups and the patterned bars for the soybean protein groups. The mRNA concentrations are normalized to those for the lean rats fed the casein diet. The enzyme activities in the supernatant of the liver homogenates are shown as mU/mg protein, when 1 mU is the amount catalyzing the formation of 1 nanomole product or the utilization of NADP/min at 37°C. The mRNA concentrations and activities in the soybean groups were significantly different from those in the corresponding casein groups in the fatty and lean rats, $p < 0.05$ at least. The levels were significantly higher in the fatty rats than in the lean, $p < 0.05$ at least. Mean \pm SD, $n = 6$.

次に、注目されるのは硬化油食で mRNA 量と酵素誘導が lean と fatty で同レベルに達したことである。一方、コーン油を投与すると lean では硬化油食に比べて著明に低下したが、fatty では多価不飽和脂肪により低下せず、mRNA 量、酵素誘導共に硬化油群と同じであった。結果的にコーン油食では mRNA 量、酵素活性ともに fatty で高く lean で低くなった。なお結果は示していないが Zucker でも同じであった。

合成した無脂肪食や硬化油食でない限り、普通の食餌には多価不飽和脂肪酸が含まれている。したがって従来の研究では食餌に多価不飽和脂肪酸が含まれていて、その結果、本酵素系の活性は fatty の方が lean より高くなっていたと思われる。本実験結果から、遺伝子発現の stimulation は fatty と lean は同じである

が、多価不飽和脂肪酸による抑制が fatty で弱いことを見いだした。これは肥満の一因であるかも知れない。
長期的な大豆たん白質の影響

飼料中のカゼインを大豆たん白質でおきかえて 3 週間飼育すると、硬化油食でもコーン油食でも、また、lean, fatty を問わず、一連の脂肪酸合成系酵素の mRNA 量と酵素誘導が一斉に低下した (Fig. 2)。そして、mRNA 量が低下したことから転写の段階で関与していることが示唆された。

Triiodothyronine, TG, コレステロール値

Table 1 に 5% コーン油食で 3 週間飼育したときの血中 triiodothyronine 値と TG, コレステロール値を示した。肥満ラットでは血中 triiodothyronine 値が lean に比べて有意に低く、また fatty, lean とともに大豆

Table 1. Plasma triiodothyronine, triacylglycerol and cholesterol levels of fatty and lean rats after feeding a 5% corn oil/soybean protein or casein diet for 3 weeks

| Diet | Lean | Fatty |
|---------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Plasma triiodothyronine (ng/mL) | | |
| Casein | 0.75±0.13 | 0.42±0.03 ^b |
| Soybean protein | 1.06±0.13 ^a | 0.54±0.08 ^{ab} |
| Plasma triacylglycerols (mg/mL) | | |
| Casein | 1.45±0.14 | 4.80±0.30 ^b |
| Soybean protein | 1.16±0.14 ^a | 3.02±0.17 ^{ab} |
| Plasma cholesterol (mg/dL) | | |
| Casein | 126±6.2 | 164±26.4 ^b |
| Soybean protein | 93±3.3 ^a | 113±12.2 ^{ab} |
| Body weight (g) | | |
| Casein | 228±2.9 | 328±11.5 ^b |
| Soybean protein | 220±8.8 | 302±9.2 ^{ab} |

The female Wistar fatty and lean rats of 7~8 weeks old were fed a 5% corn oil/casein or soybean protein diet for 3 weeks and then killed. a, significantly different from casein; b, from lean at $p < 0.05$ at least. Mean±SD, n=6

Table 2. Effects of corn oil feeding on plasma triacylglycerol levels of Wistar fatty rats

| Diet | Lean | Fatty |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| Plasma triacylglycerols (mg/mL) | | |
| 1% Corn oil + 4% hydrogenated fat | 2.23±0.16 | 3.01±0.43 ^b |
| 5% Corn oil | 1.61±0.12 ^a | 4.80±0.55 ^b |

The animals were fed the 1% corn oil+4% hydrogenated fat diet or 5% corn oil diet for 3 weeks.

a, significantly different from 1% corn oil+4% hydrogenated fat; b, from the corresponding lean at $p < 0.05$ at least. Mean±SD, n=5~10

たん白質食によりカゼイン群に低べて低下することを見いだした。即ち、血中 triiodothyronine 値と TG 値が逆相関していたが、大豆たん白質により triiodothyronine 値が上昇し、脂肪の分解や代謝系が刺激された様に思われる。また、遺伝性肥満ラットのコレステロール値も lean と同様に大豆たん白質により低下した。

一方、遺伝性肥満ラットでは5%コーン油食により血中の TG 値が硬化油食 (1%コーン油+4%硬化油) に比べて低下しなかった (Table 2)。即ち、TG 値は脂肪酸合成系酵素遺伝子発現と連動していた。

即ち、正常動物では脂肪酸合成系酵素遺伝子発現が多価不飽和脂肪酸により制御され、TG レベルが低下したが、本遺伝性肥満ラットでは多価不飽和脂肪酸による制御を受けにくいことを見いだした。しかし、大豆たん白質により脂肪酸合成系酵素遺伝子発現が正常動物と同様に制御され、TG やコレステロール値は抑制された。

以上の結果、大豆たん白質は本遺伝性肥満ラットの脂質代謝の改善に有効であることが示唆された。

文 献

- 1) Zucker LM and Antoniades HN (1972) : Insulin and obesity in the Zucker genetically obese rat "fatty". *Endocrinology*, **90**, 1320-1330.
- 2) Bray GA (1977) : The Zucker fatty rat: a review. *Fed Proc*, **36**, 148-153.
- 3) Ikeda H, Shino A, Matsuo T, Iwatsuka H and Suzuoki Z (1981) : A new genetically obese-hyperglycemic rat (Wistar fatty). *Diabetes*, **30**, 1045-1050.
- 4) Matsuo T, Ikeda H, Iwatsuka H and Suzuoki Z (1984) : Predisposition to hyperglycemia and hypertriglyceridemia in two genetically obese rats-Wistar and Zucker fatty rat. *In* : Lessons from Animal Diabetes, Shafrir E and Renold, AE, eds., John Libbey, London and Paris. pp. 257-260.
- 5) Fukuda H, Katsurada A and Iritani N (1992) : Effects of nutrients and hormones on gene expression of ATP-citrate lyase in rat liver. *Eur J Biochem*, **209**, 217-222.