

ニコチンのエネルギー代謝調節機構への作用機序に関する 内分泌学的考察

芝崎 保*

はじめに

喫煙者が禁煙すると体重増加が認められることはよく知られている。喫煙は摂食量の減少のみならずエネルギー消費の増加ももたらすことから、禁煙による体重増加にはエネルギー摂取の増加とエネルギー消費の減少が関与していると推測される。我々は喫煙によるエネルギー代謝調節機構への影響の生じる内分泌学的機序を解明するために、たばこの主成分であるニコチンによるエネルギー代謝調節機構への影響に関してラットを用いて検討してきた。未だ最終研究目標には到達していないが、現在まで明らかにされた点について解説する。

ニコチン持続投与による摂食量と体重の変化

ラットの背部皮下に浸透圧ポンプを用いてニコチンを持続投与 (12 mg/kg 体重/日) して、摂食量、体重を連日記録した。数回繰り返して行った実験結果では、ニコチン投与群では投与開始から 4-6 日目まで摂食量の減少がみられたが、その後から 14 日目の投与期間中の摂食量には対照群との間に有意差はみられなかった¹⁾。体重はニコチン投与群がニコチン投与開始数日後から 2 週間にわたって対照群と比べて有意な低下を示した。

ニコチン持続投与により摂食量と体重に 変化の生じる機序

1) Neuropeptide Y

ニコチンの持続投与はラットにおいて視床下

部弓状核ニューロンに存在する強力な摂食促進ペプチドである neuropeptide Y (NPY) の mRNA 発現を抑制することが報告されている。したがってニコチンによる摂食抑制には NPY 分泌の抑制が少なくとも一部関与していると考えられる。

2) レプチン、uncoupling protein 1

白色脂肪細胞で産生されるレプチンは、血中に分泌され、血流を介して視床下部に作用して摂食抑制作用を示すペプチドである。我々はニコチンによる摂食抑制へのレプチンの関与の可能性の有無を検討した。有意な摂食量の抑制が認められているニコチン投与開始 4 日後のラットの血中レプチン濃度を測定したところ、対照ラットと比べ有意に低値を示した。よってニコチン投与開始後数日間に認められる摂食抑制にはレプチンが関与している可能性はないと考えられる。インスリンはレプチンの分泌を刺激する。したがって摂食量の減少に伴い体脂肪とインスリン分泌が減少したことからレプチンの血中レベルが低下したと推測される。

興味あることに、ニコチン持続投与 14 日目の体重は、対照群に比べ有意に低く、pair-fed 群と比べ有意差がなかった。通常血中レプチン値は体脂肪量を反映すると考えられていることから、ニコチン投与群では対照群と比較し血中レプチン濃度の低下が予想されたが決して低くはなく、さらに同体重の pair-fed 群と比べて血中レプチン値は有意に高い値を示した。また、ニコチン持続投与群の大網、後腹膜、副睾丸周囲の白色脂肪組織中のレプチン mRNA 発現レベルは対照群や pair-fed 群に比べ有意に高かった

* 日本医科大学大学院生体統御科学

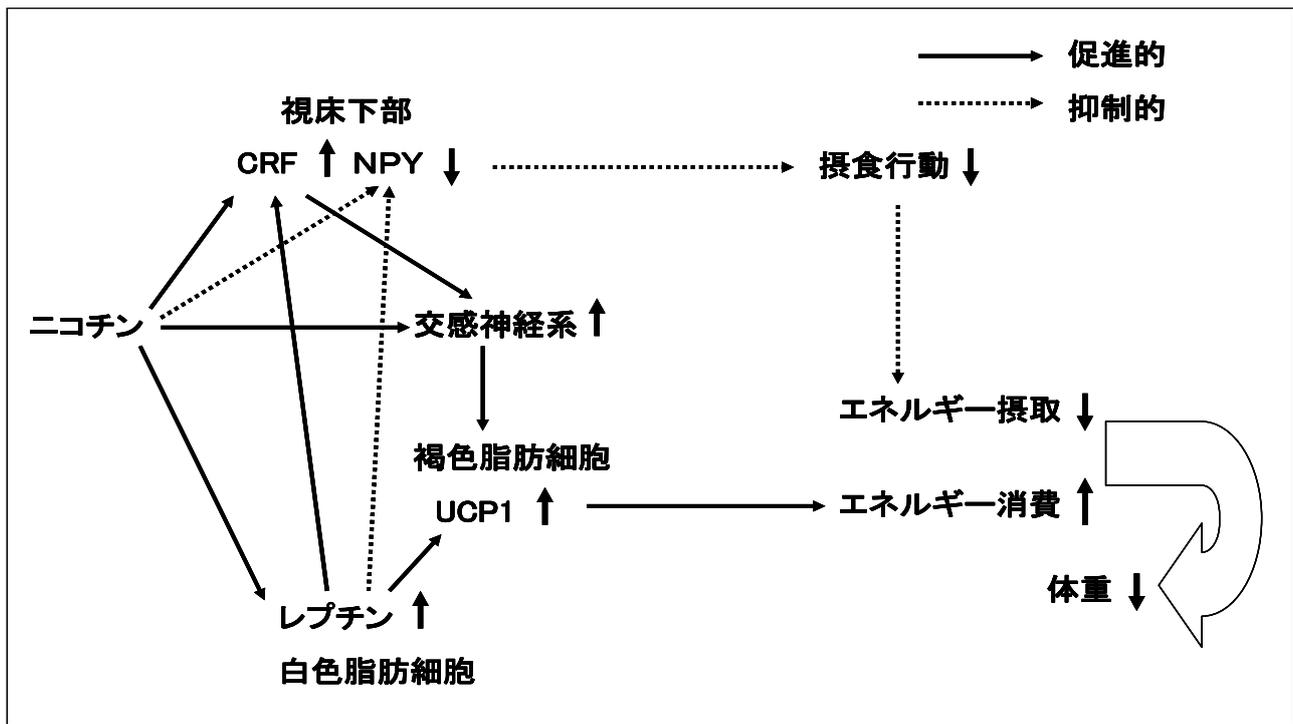


図-1 ニコチンのエネルギー代謝調節機構における作用

ことから、ニコチンによりレプチンの産生が亢進し、分泌量も増したと考えられる。ニコチンにより分泌が増加したレプチンがエネルギー消費機序に対し何らかの影響を与えている可能性が考えられる。ニコチン持続投与開始後4日目には低下していたレプチン分泌が、その後いかにして亢進するのか、その機序は不明であり、今後の機序の解明が待たれる。

Uncoupling protein (UCP) 1は褐色脂肪組織における非ふるえ性熱産生によるエネルギー消費に重要な役割を担っている。そこでエネルギー消費のマーカーとしてUCP1 mRNA発現の変化を検討してみた。Pair-fed群の4日目、さらに14日目の褐色脂肪組織のUCP1 mRNA発現量は対照群に比べ有意に低く、ニコチン持続投与群ではその低下が認められなかった。Pair-fed群のUCP1 mRNA発現量の低下は摂食量の減少に伴うものと考えられる。Pair-fed群と摂食量が同じニコチン投与群で有意なUCP1 mRNA発現の低下が認められないのは、ニコチンがUCP1 mRNA発現の低下を阻止しているためと推測される。UCP1 mRNA発現にはカテコラミンが促進的に関与していることが知られている。ヒトでの喫煙

で血中カテコラミン値が上昇し、ラットへのニコチンの投与で血中カテコラミン値が上昇することから、ニコチン投与により褐色脂肪細胞を支配している交感神経の活動が亢進し、その結果UCP1 mRNAの発現が高まったと推測される。そこで、この可能性を検証するため、ラットの褐色脂肪組織内へマイクロダイアリス用プローブを刺入固定し、ニコチンの腹腔内投与による同組織内へのノルアドレナリン分泌への影響を無麻酔下で経時的に解析した。その結果、ニコチン投与は褐色脂肪組織内のノルアドレナリン分泌を有意に増やすことが明らかになり、確かにニコチンは褐色脂肪細胞の働きを促進する作用を有することが示された。さらにニコチン(12 mg/kg 体重/日)の14日間の持続皮下投与は褐色脂肪組織内のノルアドレナリン量を有意に増加させることが明らかになったことから、慢性投与でもその効果が持続すると考えられる。

レプチンはUCP1 mRNA発現を増加させることが報告されている。したがって血中レプチン濃度が上昇している14日目のUCP1 mRNA発現増加機序へのレプチンの関与の可能性が考えられるが、血中レプチン濃度の低下しているニコチン

持続投与 4 日目の UCP1 mRNA 発現増加機序へのレプチンの介在は否定される。このようにニコチンの持続投与によるエネルギー代謝マーカーへの影響は、摂食抑制効果が認められている 4 日目と摂食抑制効果が消失している 14 日目では異なっていることが明らかになり、ニコチンの作用を解析する上で注意が必要である。いずれにせよニコチン持続投与群で、対照群と比べ体重が減少しているにもかかわらず褐色脂肪組織の UCP1 mRNA 発現レベルが対照群とほぼ同じレベルに維持されていることは、ニコチンによりエネルギー消費が対照群と同じレベルに維持されていることが示唆される。即ち、喫煙による体重増加阻止の機序の一部に UCP1 の発現亢進が関与していると推測される。

3) Corticotropin-releasing factor

ニコチンは ACTH やコルチコステロンの分泌を増す。また、ニコチンの投与は視床下部室傍核の corticotropin-releasing factor (CRF) ニューロンの *c-fos* 発現を増し、視床下部—下垂体—副腎系に刺激的に働くが、ニコチンの CRF 発現への影響は報告されていない。そこで、この点を明らかにする目的で、ニコチンによる視床下部室傍核の CRF mRNA 発現への影響を検討した。5 mg/kg 体重のニコチンを腹腔内投与すると、2 時間後、4 時間後の視床下部室傍核の CRF mRNA 発現は有意に増加した。次に浸透圧ポンプを用いてニコチン (12 mg/kg 体重/日) を 4 日間持続皮下投与したところ視床下部室傍核の CRF 陽性ニューロン数は有意に増加した。ニコチンの 14 日間持続皮下投与でも CRF 陽性ニューロン数は増加傾向を示した。このようにニコチンは視床下部室傍核の CRF ニューロンに作用し、CRF の発現を増加させ、さらにその分泌を増すことにより ACTH の分泌に促進的に作用するものと考えられる。また CRF のラット脳室内投与は摂食行動を抑制すること、さらに褐色脂肪組織内の交感神経の活動を促進することから、ニコチンのエネルギー代謝調節機構への作用の発現機序に CRF が関与している可能性が強く示唆

される。現在、私達はこの点を解明すべく実験を進めている。

前述のごとく、ニコチン持続投与 14 日目にレプチンの分泌が亢進していた。レプチンは視床下部に作用し *NPY* 遺伝子発現を抑制すると共に *CRF* 遺伝子発現を刺激することが報告されている。レプチンによる摂食抑制や褐色脂肪組織内の *UCP1* 遺伝子発現促進作用に CRF が関与している可能性を示唆する実験結果も報告されている。したがってニコチンによるエネルギー消費促進は、CRF とレプチンの両者が促進的に関与することにより UCP1 の発現が増して熱産生が亢進する結果生じると考えられる。また、ニコチンによる摂食抑制には CRF ニューロンの機能亢進と *NPY* ニューロンの機能抑制の両者が関与していると考えられる (図-1)。

まとめ

ニコチンがレプチン、CRF、UCP1 等の摂食調節、エネルギー代謝調節に関与している物質の発現を変化させることから、喫煙はこれらの物質を介してエネルギー代謝調節機序に影響を与えていると考えられる。現在、私達の教室では、さらにニコチンの作用機序の詳細を解析中である。

文 献

- 1) Arai K, Kim K, Kaneko K, Iketani M, Otagiri A, Yamauchi N, Shibasaki T. Nicotine infusion alters leptin and uncoupling protein 1 mRNA expression in adipose tissues of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E867-76.