

## 動物試験での絶食，大丈夫ですか？

伊藤 隼哉\*・仲川 清隆

近年、肥満をはじめとしたメタボリックシンドロームは世界規模で増加しており、その発生機序の解明や予防法の構築が社会的に強く要請されている<sup>1)</sup>。メタボリックシンドロームの発症要因の一つとして注目されるのが脂質代謝である。脂質代謝の異常としては、生体内での脂質合成の促進や脂質消費の減衰などがあげられ、内臓脂肪や肝臓、血中の脂質蓄積が促進されることで、肥満症やメタボリックシンドロームを誘導する。そのため、メタボリックシンドロームを改善・予防するための脂質代謝に着目した新しい医療技術や薬剤の開発、食品機能性成分（栄養成分、生理活性物質）の探索や検証が、医・薬学、栄養学分野をはじめ、さまざまな分野で盛んに取り組まれている。それらの研究は我々の食生活にも密接に関わっており、特定保健用食品（トクホ、からだの生理学的機能などに影響を与える成分を含む食品で、特定の保健の用途に資する旨が表示されているもの）でも、脂質代謝をターゲットとしたとして「食後の血中中性脂肪が上昇しにくいまたは身体に脂肪がつきにくい」や「コレステロールが高めの方に適する」を表示した商品が承認されている<sup>2)</sup>。

このように、脂質代謝の改善を目的とした医薬品あるいは食品・栄養成分の研究は、ヒトの健康増進を目的に推進されているが、基礎研究の段階では実験動物を用いた検証が一般的に行われている。たとえば、高脂肪食を食わせて肥満を誘導したラットにある種の食品成分を摂取させて解剖し、内臓脂肪の蓄積や脂質代謝変動の違いを検討し、さらに各種臓器における脂質代謝に関連する酵素の活性や遺伝子発現量の変化から、肥満における食品成分の効果を推定する、といった流れの研究は数多く報告されている。このような動物試験において、解剖前に実験動物を絶食させる場合が多い。この絶食は、解剖前の食事が血中の脂質（中性脂肪や総コレステロール）やグルコース、インスリン濃度などに与える影響を減少させることを目的としており、研究者や研究室ごとにさまざまな絶食時間が設定されている場合が多い。一方で、絶食そのものが脂質代謝に関連するパラメータに影響を与える可能性は十分あり、本来の研究目的に大きな影響を与えることが考えられるが、絶食時間の違いが脂質代謝に与える影響を詳細に検討した報告はほとんどなかつ

た。その中で近年、池田らは解剖時に行われる絶食時間の違いにより、脂肪酸合成系の遺伝子発現量が劇的に変化することを報告した。池田らは標準的な食事を摂取させたラットにさまざまな絶食時間（0, 6, 9, 13時間）を設定して解剖し、脂質代謝関連パラメータに与える絶食の時間依存的な影響を検討した。絶食時間の違いは内臓脂肪量に影響を与えなかった一方で、まったく絶食しなかった群（0時間絶食群）に対して9, 13時間絶食した群では、肝臓重量が30–40%減少し、特にトリアシルグリセロール濃度は60%以上も減少するなど劇的な変化が生じていた。そこで肝臓の脂質合成に大きな影響を与える脂肪酸合成系酵素の活性と遺伝子発現量が測定された。その結果、脂肪酸合成系酵素の活性は絶食時間の延長とともに減少することが明らかになった一方で、脂肪酸合成系酵素のmRNA発現量は絶食に伴い劇的に減少し、脂肪酸合成酵素は9時間以上の絶食で1/100以下に減少していた<sup>3)</sup>。通常、食事の違いで脂肪酸合成酵素の発現が100倍以上変化することはほとんどない。そのため、脂肪酸合成系酵素のmRNA発現量を評価するにあたり、食事の影響よりも絶食の影響の方がはるかに大きいことが示唆される。その一方で脂肪消費（ $\beta$ 酸化）関連酵素のmRNA発現は絶食による影響をまったく受けなかったと報告されている。この現象には血糖値やインスリン濃度、さらにはRNAiなどのさまざまな因子が関連していると考えられている。

以上より、動物試験において何気なく行っている「絶食」が与える影響は、対象とするパラメータごとに大きく異なることが明らかであり、パラメータによっては劇的な変化が生じる可能性がある。すなわち、脂質代謝関連パラメータのみならず、医薬や食品機能性成分によるものと考えられる結果に対して、絶食が影響を与えている可能性があり、結果を誤って理解する可能性がある。動物実験において絶食がパラメータに大きな影響を与える可能性を考慮し、対象とする現象やパラメータに適した研究手法を選ぶことが今後ますます重要となる。

- 1) Ng, M. *et al.*: *The Lancet*, **384**, 766 (2014).
- 2) 消費者庁 : <http://www.caa.go.jp/>
- 3) Ikeda, I. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **78**, 1584 (2014).