

# 熱産生器官・褐色脂肪組織機能のアルギニン ――酸化窒素系を中心とした調節機構の解明

(課題番号 07457577)

平成7年度～平成8年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))

研究成果報告書



平成9年3月

研究代表者 黒 島 晨 汎  
(旭川医科大学医学部教授)



## は し が き

本研究は、平成7, 8年度文部省科学研究補助金 [基盤研究 (B)(2)] を受けて行われた。

### 研究組織

研究代表者 : 黒島 晨汎 (旭川医科大学・医学部・教授)

(研究協力者: 大日向 浩 旭川医科大学・医学部・助手)

### 研究経費

平成7年度 4, 600千円

平成8年度 1, 900千円

## 研 究 発 表

### (1) 学会誌等

1. 黒島晨汎：体温調節性熱産生の調節機構。 北海道医誌 70(1), 1-8, 1995
2. 黒島晨汎：温度適応と熱産生：特に非ふるえ熱産生の調節機構。 日臨麻誌 15(6), 437-443, 1995
3. Nagashima, T., Kuroshima, A. and Yoshida, T.: The role of  $\beta$ - and  $\alpha$ -adrenoreceptors on blood flow and temperature of brown adipose tissue and involvement of nitric oxide in their effects. J. therm. Biol. 21(5/6): 313-318, 1996.
4. Saha, S. K., Ohinata, H. and Kuroshima, A.: Effects of acute and chronic inhibition of nitric oxide synthase on brown adipose tissue thermogenesis. Jpn. J. Physiol. 46(5): 375-382, 1996.

### (2) 口頭発表

1. 黒島晨汎：NOの生理学的意義。 1995年炎症セミナー p. 16, 1995
2. 長嶋知明、黒島晨汎：アドレナリン作動物質－NO系と褐色脂肪組織。第62回北海道ホルモン同好会、p. 2, 1995
3. Kuroshima, A., Nagashima, T., Iwamoto, J., Ohinata, H., Saha, S. K. and Yoshida, T. : Messenger molecule nitric oxide (NO) in cold - with sepecial reference to brown adipose tissue. The Second Joint Meeting of the Physiological Societies of Japan and U.K. and Eire. p. 460, 1995
4. 岩元 純、Saha, S. K., 大日向浩、黒島晨汎：褐色脂肪組織内NO合成酵素の組織化学的同定。 第72回日本生理学会大会予稿集、p. 182, 1995 Jpn. J. Physiol. 45(Suppl. 1): S261, 1995
5. Kuroshima, A., Nagashima, T. and Ohinata, H.: Invovement of nitric oxide in the regulation of brown adipose tissue, a thermogenic organ during cold acongress of Adaptive Medicine Abstracts p. 113, 1995
6. Saha, S. K., 大日向浩、黒島晨汎：褐色脂肪組織（BAT）に対する一酸化窒素

(NO) 合成酵素阻害剤L-NAMEの効果－特に細胞数、成分及び熱産生について. 第73回日本生理学会大会予稿集 p. 55, 1996

7. 内海 計、岩元 純、八幡剛浩、黒島晨汎：ラット褐色脂肪組織のNO合成酵素mRNAの変動. 日本生気象学会雑誌：33(3)：S36, 1996
8. Saha, S. K., 大日向浩、黒島晨汎：ラット耐寒性に対する一酸化窒素合成阻害の効果：日本生気象学会雑誌：33(3)：S64, 1996

### (3) 出版物

1. Kuroshima, A., Nagashima, T., Iwamoto, J., Ohinata, H., Saha, S. K. and Yoshida, T.: Messenger molecule nitric oxide in cold - with special reference to brown adipose tissue- In: Body temperature and Metabolism (T. Nagasaka and A. S. Milton , eds.), International Press Editing Centre Incorporation, Tokyo, pp. 207-209, 1995
2. Kuroshima, A., Nagashima, T and Ohinata, H.: Involvement of nitric oxide in the regulation of brown adipose tissue, a thermogenic organ during cold acclimation. In : Adaptation Biology and Medicine Vol. 1 (Sharma et al., eds.), Narosa Publishing House, New Delhi, pp. 219-230, 1997



## 研 究 成 果

褐色脂肪組織は生体内で熱産生を専門に営む唯一の組織であり、体温調節のための熱産生、特に代謝性寒冷馴化の特性である非ふるえ熱産生の主要部位としての意義が確立されている。さらにこの組織はエネルギー代謝平衡、ストレス反応においても重要な役割を果たしていることが示されており、生体の適応機能の発現にとっての重要性が認識されてきている。その主要な調節因子が交感神経終末から放出されるノルアドレナリンであること、またアドレナリン、グルカゴンなどのホルモン因子が調節に関わっていることが示されているが、調節要素の詳細については解明されていない。最近一酸化窒素NOが循環、神経伝達、免疫、分泌など種々の生理過程の発現に介在する共通の情報伝達分子であることが明らかにされつつある。

本研究は褐色脂肪組織機能調節系におけるNOの意義と、その関与機構を知る目的で行い次の知見を得た。

### 1. NOとノルアドレナリンおよび寒冷暴露による褐色脂肪組織の血流量と温度の関係

すでに我々は褐色脂肪組織の主要調節因子であるノルアドレナリンによる褐色脂肪組織の血流量と温度上昇がNO合成酵素阻害物質であるL<sup>-</sup>-nitro-arginine methyl ester (L-NAME) の投与によって抑制されることを明らかにして、NOの褐色脂肪組織の代謝を支持する血流量の調節因子としての役割を示唆した。さらに寒冷暴露が褐色脂肪組織の血流量と温度を増大させること、その効果がL-NAMEの投与によって抑制されることを見出した (Kuroshima et al.,1997)。この結果は寒冷による褐色脂肪組織の血流量と熱産生の増大が交感神経系を介してNOを最終的伝達分子として調節されていることを示唆する。

### 2. ノルアドレナリンのNO放出作用のアドレナリン受容体特異性

ノルアドレナリンのNO放出作用について、その受容体特異性を検討した (Nagashima et al.,1996)。β受容体アゴニストのisoproterenolは褐色脂肪組織の血流量

と温度を増大させたが、 $\alpha_1$ 受容体アゴニストのphenylephrineは褐色脂肪組織温度を上昇させたが、血流量は変化させなかった。この効果はL-NAMEによって完全に阻止された。isoproterenolの作用はphenylephrineによって促進された。この結果はNOが褐色脂肪組織の血流量だけでなく、また代謝活動、すなわち熱産生の促進にも関係していることを推測させる。また代謝作用が主体である $\beta_3$ アゴニストのCL316,243は褐色脂肪組織の血流量と温度を増大させ、この作用はL-NAMEによって抑制された。これらの結果は褐色脂肪組織の血流量と熱産生が主として $\beta$ 受容体によって、また一部 $\alpha_1$ 受容体によって調節されており、NOが共通の因子として関与していることを示している。

### 3. NO合成酵素の急性および慢性阻止の褐色脂肪組織熱産生への効果 (Saha et al., 1996)

L-NAMEの慢性投与は褐色脂肪組織重量とDNA（細胞数）を減少させた。さらにL-NAMEの慢性投与は寒冷暴露による褐色脂肪組織重量とDNAの増加を抑制した。またNOの産生基質であるL-arginineの慢性投与は褐色脂肪組織のDNAを増加させた。これらの結果はNOが褐色脂肪組織の増殖にも関与していることを示唆する。

L-NAMEの慢性投与はノルアドレナリンによる全身のin vivo熱産生（非ふるえ熱産生）を抑制し、耐寒性の低下、すなわち寒冷暴露による体温低下を促進した。また褐色脂肪組織のin vitroでのノルアドレナリンによる熱産生を低下させた。

褐色脂肪組織のノルアドレナリンによるin vitro熱産生反応はL-NAMEの急性添加によって抑制された。またNOのスキャベンジャーであり、guanylate cyclase 阻害物質であるmethylen blueの急性添加も同様の効果を示した。これらの結果はNOが褐色脂肪組織の血流量のみならず、熱産生の促進に、さらに寒冷刺激による増殖にも関わっていることを示唆するものである。

### 4. NOと視床下部刺激による褐色脂肪組織機能の促進（未発表）

褐色脂肪組織の血流量と熱産生が視床下部腹内側核によって促進的に調節されており、それが交感神経系を介して発現していることが示されている。この視床下部

刺激による褐色脂肪組織血流量の増大がL-NAMEの投与によって阻止されることが明らかにされた。従って種々の条件下での褐色脂肪組織機能の亢進の中枢性および末梢性の調節機構にNOが関与していることが推測される。その詳細についてはさらに検討を加える予定である。