

酢酸の生理機能性

山下 広 美^{*1}

(2014 年 2 月 9 日受付; 2014 年 4 月 3 日受理)

要旨: 酢酸は、生体において空腹時に脂肪酸から β 酸化により生成される内因性の成分であり、骨格筋などで生体燃料として利用される。一方、外因性に酢酸を摂取すると酢酸は容易に血中に移行し組織に速やかに取り込まれた後、その代謝過程で AMP を生成し細胞内の AMP/ATP 比を増加させて AMP キナーゼ (AMPK) を活性化させる。2 型糖尿病の病態モデル動物に酢酸を継続的に摂取させると、肥満が抑制され耐糖能を改善させる。また肝臓において脂肪合成関連遺伝子の転写量を低下させることから、酢酸は脂肪合成を抑制するように作用すると示唆される。その他エネルギー消費割合の増加、白色および褐色脂肪組織においては脂肪滴肥大化の抑制が見られる。以上より酢酸は空腹時には内因性の成分として生成され生体燃料として利用されるが、摂食時に酢酸を摂取すると脂肪合成の抑制による肥満の抑制、さらに肥満に起因した 2 型糖尿病予防効果をもたらすと示唆される。

キーワード: 酢酸, 生体燃料, AMP キナーゼ, 肥満, 脂質代謝

ヒトの体内では、空腹時には体脂肪が分解され、満腹時には脂肪の合成が活発になっている。脂肪や炭水化物摂取が過剰になると脂肪は蓄積の方に偏り、肥満や、肥満に起因した様々な疾病を引き起こしやすくなる。著者らはこれまで、肝臓における絶食時の脂肪酸代謝ならびに摂食時の肝臓における脂肪合成に関する研究を行ってきた。空腹時の肝臓では脂肪酸が分解されてケトン体が生じ、ケトン体は生体燃料として利用されることが知られているが、著者らは脂肪酸分解により肝臓ではケトン体と共に酢酸も生成されることを示してきた。

一方、食事や飲料などとして外因性に摂取された酢酸には余剰体脂肪の蓄積抑制、脂肪肝抑制、耐糖能改善、また骨格筋における脂肪代謝促進作用があることなどを示した。本稿では、著者らが進めてきた酢酸の生理機能に関する研究成果を中心に概説する。

1. 絶食時の肝臓における脂肪酸からの酢酸の生成と肝外組織における酢酸の代謝

肝臓は脂肪合成および分解を中心的に担う臓器である。空腹時に脂肪組織から血中に移行した脂肪酸は、肝臓のミトコンドリアにおいて β 酸化を受けてアセチル CoA に変換される。アセチル CoA は肝臓ミトコンドリアにおける TCA サイクルでは酸化分解されず、アセチル

アセチル CoA と縮合してヒドロキシメチルグルタリル CoA (HMG-CoA) に転換した後、アセト酢酸とアセチル CoA へと変換される (図 1)。アセト酢酸の一部は β -ヒドロキシ酪酸に変換された後両者はそのまま血中に放出され、筋肉などの肝外組織において生体燃料として利用される。我々は、脂肪酸が β 酸化を受けアセチル CoA に転化した後ケトン体以外に酢酸にも変換されることを見出した (図 1)¹⁾。酢酸は、特に反すう動物の腸管において細菌による発酵生成物として生成され、その血中に高濃度で存在することがよく知られている²⁻⁴⁾。ヒトにおいてもアルコールの代謝により肝臓で酢酸が生成される⁵⁻⁷⁾ が、肝臓における脂肪酸からの酢酸の生成はアセチル CoA の加水分解により進行すること、またその反応を触媒する酵素としてアセチル CoA 加水分解酵素を単離・精製した (図 2)⁸⁾。

2. 肝臓ミトコンドリアに局在するアセチル CoA 加水分解酵素の酵素化学的性質

アセチル CoA 加水分解酵素の部分アミノ酸配列の解析により、この酵素は脂肪酸の β 酸化反応の 4 段階目の反応で、3-ケトアシル CoA を基質としてアセチル CoA 生成を触媒する 3-ケトアシル CoA チオラーゼと同一酵素であることが明らかになった (図 2)⁸⁾。酵素化学的

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: yamashit@fhw.oka-pu.ac.jp)

¹ 岡山県立大学保健福祉学部栄養学科 (719-1197 総社市窪木 111)

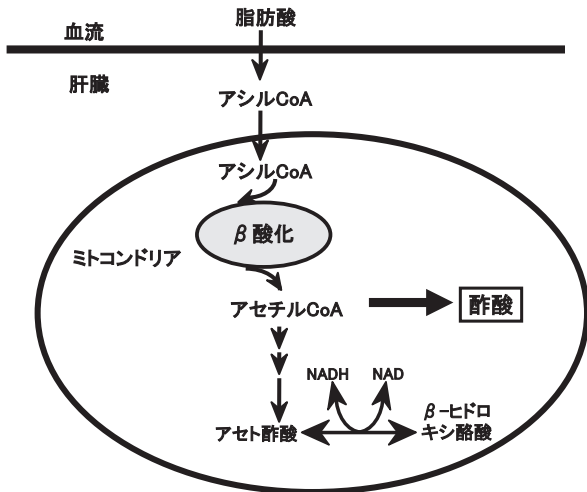


図 1 肝臓ミトコンドリアにおける脂肪酸からのケトン体および酢酸の生成¹⁾

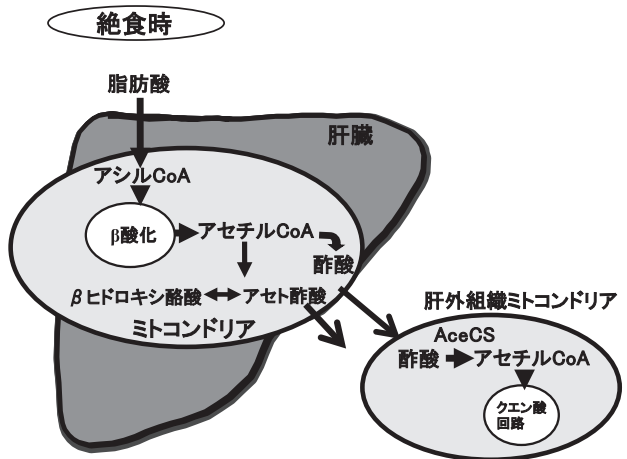


図 3 絶食時肝臓における酢酸の生成と肝外組織における酢酸の代謝¹⁾

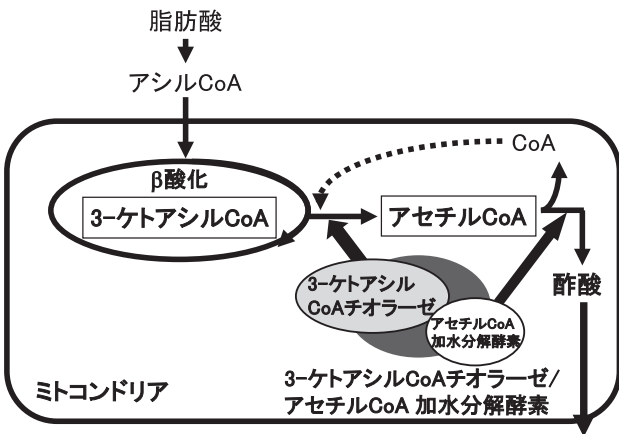


図 2 肝臓ミトコンドリアにおける脂肪酸からの酢酸生成機構⁸⁾

解析により、本酵素が3-ケトアシル CoA チオラーゼ活性およびアセチル CoA 加水分解酵素活性の2つの異なる酵素活性を持ち、双方の活性は互いの基質濃度により調節されていることが示された。即ち、 β 酸化が活発に進行する状態で3-ケトアシル CoA 濃度が上昇すると、3-ケトアシル CoA チオラーゼ活性は上昇するが、アセチル CoA 加水分解酵素活性は3-ケトアシル CoA により阻害される。しかし3-ケトアシル CoA チオラーゼ活性促進によりアセチル CoA 濃度が上昇すると、生成物阻害により3-ケトアシル CoA チオラーゼ活性は阻害されアセチル CoA 加水分解酵素活性が上昇する。本酵素はこれら基質濃度の変化に応じて巧みに両方の酵素活性を変化させており、脂肪酸分解が盛んな絶食時には酢酸の生成が促進することを示した(図2)⁸⁾。

3. 肝臓で生成された酢酸は肝外組織で生体燃料として利用される

酢酸からのアセチル CoA への変換を触媒するミトコンドリア型アセチル CoA 合成酵素 (AceCS2) の mRNA

は組織間に広く発現しているが、肝臓では全く発現していない⁹⁾。これより、肝臓で生成された酢酸は肝臓ミトコンドリアでは酸化されず、ケトン体と同様に肝外組織において燃料として利用されると考えられた。肝臓で生成されたケトン体は肝臓では利用されず、血中に放出されて骨格筋などの肝外組織に取り込まれアセチル CoA に変換された後、TCA サイクルで酸化分解される。脂肪酸から生成する酢酸もケトン体と同様に肝臓では酸化分解されず、骨格筋などの肝外組織で酸化分解されることを示した(図3)¹⁾。また脂肪酸分解が促進する条件下ではその代謝が促進することも示唆された¹⁰⁾。Yamamoto *et al.*¹¹⁾ は、絶食時に発現が増加する AceCS2 の発現調節にはクルッペル様転写因子 (KLF15) が主要な役割を担っていることを示している。また AceCS2 遺伝子を欠失させたマウスを用いた研究により、AceCS2 の触媒作用による酢酸からのアセチル CoA 産生が、低血糖時の生体における熱産生の生理的役割を担うことを示している¹²⁾。最近ミトコンドリアにおける代謝制御因子である SIRT3 の脱アセチル化反応のターゲットとして AceCS2 が示され、AceCS2 を介した酢酸代謝の制御因子としての SIRT3 の役割とその生理的意義に関する今後の研究が待たれる¹³⁾。一方、肝臓ミトコンドリアには AceCS2 とは分子サイズが異なる AceCS の存在が示唆されている。肝臓ミトコンドリアの本酵素の Km 値は AceCS2 の Km 値に比較して約 100 倍高いことから、肝臓にはアシドーシスに対する防御機構が備わっていると推測される¹⁴⁾。

4. 酢酸の摂取による肥満抑制作用

以上の研究結果から、生理的な条件のもと内因性に生成された酢酸は生体燃料として代謝されることが示唆されたが、食物摂取などにより外因性に摂取された酢酸の生理機能性については不明であった。そこで過食により肥満と2型糖尿病を発症する病態モデル動物 (OLETF

ラット¹⁵⁾を用いて酢酸の機能性を検討した。5週齢 OLETF ラットを、水を投与する群および酢酸を投与する群の2群に分けて、毎日一定時刻（暗期から明期に入る時間帯）に蒸留水または1 vol%酢酸溶液をそれぞれ5 mL/kg BW/day、ゾンデを用いて胃腔内に投与した。その結果、酢酸を継続的に経口投与した酢酸群においては、対照群に比較して体重増加の有意な抑制が見られ、その程度は肥満しないLETO ラットと同程度であった¹⁶⁾。摂食量は水群 OLETF ラットが高い傾向であったが、摂食量あたりの体重増加量として算出した摂食効率を比較すると、水群 OLETF ラットとLETO ラットとの間には有意差はないのに対し、酢酸群 OLETF ラットは水群より有意に低かった。酢酸群では腹腔内脂肪蓄積量も有意に低下していた。その他血糖値、中性脂肪および血中コレステロール値の低下、ならびに高インスリン血漿の改善が見られた¹⁶⁾。酢酸を投与した30週齢のOLETF ラットに経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行なった。通常の生理状態では、ブドウ糖を経口摂取すると長時間の血糖値上昇は起こらず、血糖値は一過的に上昇した後速やかにもとのレベルに戻る。水投与したOLETF ラットは肥満しないLETO ラットに比較して耐糖能が悪化していたが、酢酸群は耐糖能が有意に改善されていた¹⁶⁾。

OLETF ラットの肝臓組織の状態を組織染色法により調べると、水群の肝臓では脂肪滴の蓄積が多く見られたのに対して酢酸群の肝臓では水群より脂肪滴蓄積が著しく抑制されていた¹⁶⁾。

5. 酢酸による脂肪合成酵素遺伝子の発現量の抑制

酢酸を投与したOLETF ラットの肝臓における脂肪合成酵素遺伝子の発現量を水投与群と比較すると、脂肪合成関連遺伝子のアセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC)、脂肪酸合成酵素 (FAS)、グルコース 6-リン酸脱水素酵素 (G6PD)、リンゴ酸酵素 (ME)、肝臓型ピルビン酸キナーゼ (L-PK) の発現量が低下していた。これより、酢酸による脂肪蓄積抑制効果の少なくとも一部は肝臓における脂肪合成抑制に起因したものであり、この作用が耐糖能の改善をもたらす要因となったと考えられた (図4)¹⁶⁾。

6. 酢酸の血中への移行と酢酸の代謝に伴う AMP/ATP 比の変化

酢酸が AceCS の作用でアセチル CoA へ変換される過程では ATP からの AMP 生成が同時に起こる。細胞内で AMP/ATP 比が高くなると AMP キナーゼ (AMPK) がリン酸化され活性化されることが知られている¹⁷⁻¹⁹⁾。AMPK は α , β , γ の3つのサブユニットで構成されているヘテロ3量体タンパク質であり、生体における脂肪酸の酸化や糖の代謝を調節するエネルギー代謝制御因子である。AMPK がリン酸化されて活性化されると、アセチル CoA カルボキシラーゼがリン酸化され不活性化されることにより、マロニル CoA 濃度低下に続くカル

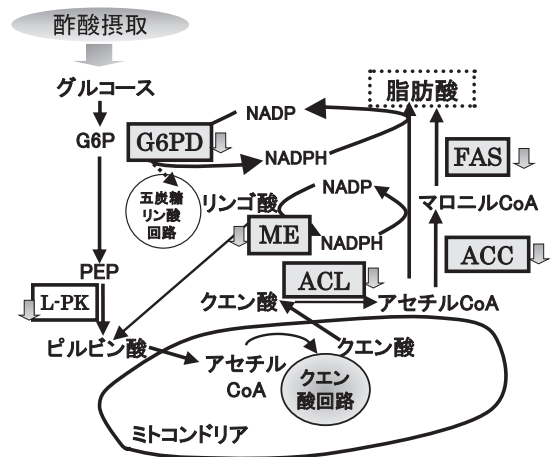


図4 酢酸は肝臓における脂肪酸合成関連酵素の発現を抑制する¹⁶⁾

ACC; アセチル CoA カルボキシラーゼ, FAS; 脂肪酸合成酵素, G6PD; グルコース 6-リン酸脱水素酵素, ME; リンゴ酸酵素, L-PK; 肝臓型ピルビン酸キナーゼ, ACL; ATP クエン酸リアーゼ

ニチンパルミトイルトランスフェラーゼの活性化が起こり、脂肪酸の分解が促進する一方で脂肪合成は抑制されることが知られている¹⁷⁻¹⁹⁾。酢酸の血中への移行と組織における核酸 (ATP, ADP, AMP) レベルの変化について調べたところ、ラットに酢酸を経口投与すると、投与後速やかに血中酢酸濃度が上昇し、10分以内にもとのレベルに戻っていた。血中酢酸濃度は投与した酢酸濃度に依存していた¹⁶⁾。酢酸の血中レベルの変化に伴って肝臓における AMP 濃度の上昇が認められ、AMP/ATP 比が上昇した。また酢酸を投与した動物の肝臓では AMP キナーゼ (AMPK) のリン酸化レベルが増加していた¹⁶⁾。

7. 酢酸の脂肪蓄積抑制作用

AMPK が活性化されると、肝臓の脂肪合成に関わる転写因子、炭水化物応答領域結合タンパク質 (ChREBP) がリン酸化により不活性化され、脂肪合成関連遺伝子の転写活性が低下する^{20,21)}。初代培養肝細胞を用いた研究において、酢酸による AMPK 活性化と ChREBP 不活性化の作用が確認されている。上述したように、酢酸を投与したラットの肝臓では脂肪合成系遺伝子 (ACC, FAS, G6PD, ME, L-PK など) の mRNA 発現量が低下していたことから、酢酸が肝臓に取り込まれると、その代謝過程で AMP/ATP 比が増加し AMPK の活性化と ChREBP の不活性化がもたらされることにより脂肪合成系酵素遺伝子の発現低下が生じ、脂肪合成の抑制と脂肪蓄積の減少が生じることが示唆された (図5)。

8. 酢酸を投与した動物のエネルギー代謝の増加

酢酸を摂取させて肥満が抑制したOLETF ラットのエネルギー代謝量を小動物用代謝計測システムにより測定

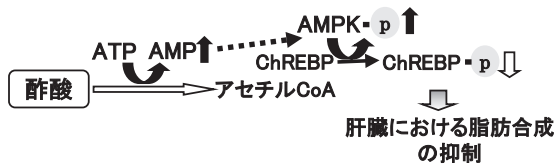


図 5 酢酸の代謝による AMPK のリン酸化 (活性化) の促進と ChREBP のリン酸化 (不活性化)
AMPK: AMP キナーゼ, ChREBP: 炭水化物応答領域結合タンパク質

した。その結果, 酢酸群は対照群に比較して酸素消費量が増加していた。これより, 酢酸を摂取するとエネルギー代謝が亢進すると示唆された²²⁾。

9. 骨格筋および脂肪組織における酢酸の影響

酢酸を投与した OLETF ラットの骨格筋および脂肪組織における代謝関連因子の動態について解析した。酢酸を投与した動物の骨格筋では脂肪酸酸化分解に関連する酵素の発現増加が推測された。そこで脂肪酸の β 酸化系の酵素である長鎖アシル CoA 脱水素酵素および 3-ケトアシル CoA チオラーゼの mRNA 発現レベルを解析したがそれらに変化はなかった。一方, ミオグロビンの発現量が有意に増加していた。ミオグロビンは心筋や骨格筋などの細胞質に選択的に発現しているヘムタンパク質で, 骨格筋収縮時のミトコンドリアにおける呼吸維持のための酸素運搬の役割を担っている。それに加えて GLUT4 の発現量も増加していた。骨格筋における AMP/ATP 比および AMPK のリン酸化のレベルは, 肝臓の場合と同様に酢酸投与後に増加していた。これより酢酸は骨格筋に取り込まれた後, AMP を生成して AMPK を活性化すると共に, ミオグロビンの発現増加を介して脂肪代謝を促進すること, また GLUT4 の発現増加を介して糖取り込みを促進すると示唆された²²⁾。

酢酸を摂取した動物の脂肪組織 (白色脂肪組織および褐色脂肪組織) を HE 染色して脂肪滴の大きさを比較した結果, 酢酸投与した OLETF ラットにおいてはその肥大化が著しく抑制されていた (図 6)²²⁾。また脂肪組織における脂肪分解関連遺伝子の発現レベルが増加する傾向にあった。以上より酢酸は肝臓, 骨格筋および脂肪組織への作用を介して脂肪代謝を促進し, 脂肪蓄積を抑制するように作用すると示唆された²²⁾。

10. 酢酸の受容体と生理機能

最近, 新規の脂肪酸受容体が報告されており, 酢酸, プロピオン酸, 酪酸などの短鎖脂肪酸をリガンドとする受容体とその機能が報告されている²³⁻²⁵⁾。GPR43 はその一つで, 主に酢酸とプロピオン酸をリガンドとする受容体である。GPR43 は白血球や消化管の細胞に発現して免疫や炎症応答を調節すると報告されている²³⁾²⁴⁾。GPR43 を欠失させた動物では炎症の悪化が見られてい

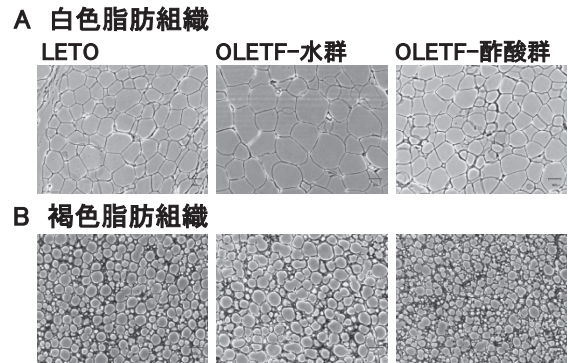


図 6 白色脂肪組織および褐色脂肪組織における酢酸の影響²²⁾

パラフィン包埋した組織の小片を薄切し HE 染色を行った後, 白色脂肪組織は 100 倍で, 褐色脂肪組織は 200 倍の倍率で観察した。スケールバー: A, 50 μ m; B, 30 μ m。LETO: Long-Evance Tokushima Otsuka, OLETF: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty, OLETF-水群には蒸留水を 5 mL/kg BW/day 投与し, OLETF-酢酸群には 1 vol% 酢酸溶液を 5 mL/kg BW/day 投与した。

る。また GPR43 は脂肪組織にも発現しており, リポリシスを阻害して脂肪組織からの遊離脂肪酸の放出を抑制する作用があると報告されている²⁵⁾。酢酸摂取と免疫との関連については今後検討したいと考えている。

11. ヒトにおける酢酸摂取の効果

Kondo *et al.* は, 175 名の 25-60 歳の健常な男女 (BMI: 25-30) を対象に 15 mL または 30 mL のリンゴ酢を含んだ 500 mL の飲料を 250 mL ずつ朝食後と夕食後に 12 週間飲用する二重盲検試験を行っている。その結果, 試験飲料群における体重, BMI, 内臓脂肪面積, 腹囲および血清中性脂肪レベルがプラセボ群に比較して有意に低下したと報告されている²⁶⁾。

我が国を含むアジアにおいて食酢は, ‘健康によい食品’ という認識が定着してきているが, これまでその科学的な根拠は詳細に示されてこなかった。酢酸を摂取すると, 脂肪合成の低下と内臓脂肪蓄積の低下, さらに抗肥満効果が示唆される。肥満は 2 型糖尿病の危険因子であることから酢酸には耐糖能を改善し 2 型糖尿病を予防する可能性もある。また内臓脂肪蓄積を基盤とするメタボリックシンドロームの増加が懸念される中, 酢酸がその予防に効果を発揮するかもしれない。

文 献

- 1) Yamashita H, Kaneyuki T, Tagawa, K (2001) Production of acetate in the liver and its utilization in peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta* **1532**: 79-87.
- 2) Anison EF, Armstrong DG (1970) Volatile fatty acid metabolism and energy supply. In: *Physiology of Digestion and Metabolism in the Ruminant* (Phillipson AT, eds), p 422-36. Oriel, Newcastle.
- 3) Ballard FJ (1972) Supply and utilization of acetate in

- mammals. *Am J Clin Nutr* **25**: 773-9.
- 4) Knowles SE, Jarrett IG, Filsell OH, Ballard FJ (1974) Production and utilization of acetate in mammals. *Biochem J* **142**: 401-11.
 - 5) Lundquist F (1962) Production and utilization of free acetate in man. *Nature* **193**: 579-80.
 - 6) Lundquist F, Tygstrup N, Winkler K, Mellemegaard K, Munck-Petersen S (1962) Ethanol metabolism and production of free acetate in the human liver. *J Clin Invest* **41**: 955-61.
 - 7) Suokas A, Forsander O, Lindros K (1984) Distribution and utilization of alcohol-derived acetate in the rat. *J Stud Alcohol* **45**: 381-5.
 - 8) Yamashita H, Itsuki A, Kimoto M, Hiemori M, Tsuji H (2006) Acetate generation in rat liver mitochondria; acetyl-CoA hydrolase activity is demonstrated by 3-ketoacyl-CoA thiolase. *Biochim Biophys Acta* **1761**: 17-23.
 - 9) Fujino T, Kondo J, Ishikawa M, Morikawa K, Yamamoto T (2001) Acetyl-CoA synthetase 2, a mitochondrial matrix enzyme involved in the oxidation of acetate. *J Biol Chem* **276**: 11420-6.
 - 10) Itsuki-Yoneda A, Kimoto M, Tsuji H, Hiemori M, Yamashita H (2007) Effect of hypolipidemic drug, di (2-ethylhexyl) phthalate, on mRNA expression associating fatty acid and acetate metabolism in rat tissues. *Biosci Biotechnol Biochem* **71**: 414-20.
 - 11) Yamamoto J, Ikeda Y, Iguchi H, Fujino T, Tanaka T, Asaba H, Iwasaki S, Ioka RX, Kaneko IW, Magoori K, Takahashi S, Mori T, Sakaue H, Kodama T, Yanagisawa M, Yamamoto TT, Ito S, Sakai J (2004) A krüppel-like factor KLF15 contributes fasting-induced transcriptional activation of mitochondrial acetyl-CoA synthetase gene *aceCS2*. *J Biol Chem* **279**: 16954-62.
 - 12) Sakakibara I, Fujino T, Ishii M, Tanaka T, Shimosawa T, Miura S, Zhang W, Tokutake Y, Yamamoto J, Awano M, Iwasaki S, Motoike T, Okamura M, Inagaki T, Kita, K, Ezaki O, Naito M, Kuwaki T, Chohnan S, Yamamoto TT, Hammer RE, Kodama T, Yanagisawa M, Sakai J (2009) Fasting-induced hypothermia and reduced energy production in mice lacking acetyl-CoA synthetase 2. *Cell Metab* **9**: 191-202.
 - 13) Schwer B, Bunkenborg J, Verdin RO, Andersen JS, Verdin E (2006) Reversible lysine acetylation controls the activity of the mitochondrial enzyme acetyl-CoA synthetase 2. *Proc Natl Acad Sci USA* **103**: 10224-9.
 - 14) Yamashita H, Fukuura A, Nakamura, T, Kaneyuki T, Kimoto M, Hiemori M, Tsuji H (2002) Purification and partial characterization of acetyl-CoA synthetase in rat liver mitochondria. *J Nutr Sci Vitaminol* **48**: 359-64.
 - 15) Shima K (1999) Obesity and NIDDM. Lessons from the OLETF Rat. Elsevier, Amsterdam.
 - 16) Yamashita H, Fujisawa K, Ito E, Idei S, Kawaguchi N, Kimoto M, Hiemori M, Tsuji H (2007) Improvement of obesity and glucose tolerance by acetate in Type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats. *Biosci Biotechnol Biochem* **71**: 1236-43.
 - 17) Moore F, Weekes J, Hardie DG (1991) Evidence that AMP triggers phosphorylation as well as direct allosteric activation of rat liver AMP-activated protein kinase. *Eur J Biochem* **199**: 691-7.
 - 18) Dyck JRB, Kudo N, Barr AJ, Davies SP, Hardie DG, Lopaschuk GD (1999) Phosphorylation control of cardiac acetyl-CoA carboxylase by cAMP-dependent protein kinase and 5'-AMP activated protein kinase. *Eur J Biochem* **262**: 184-90.
 - 19) Hardie DG, Carling D, Carlson M (1998) The AMP-activated/SNF1 protein kinase subfamily: metabolic sensors of the eukaryotic cell? *Ann Rev Biochem* **67**: 821-55.
 - 20) Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, Arnot D, Uyeda K (2001) A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**: 9116-21.
 - 21) Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H, Kabashima T, Uyeda K (2002) Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induced transcription. *J Biol Chem* **277**: 3829-35.
 - 22) Yamashita H, Maruta H, Jozuka M, Kimura R, Iwabuchi H, Yamato M, Saito T, Fujisawa K, Takahashi Y, Kimoto M, Hiemori M, Tsuji H (2009) Effects of acetate on lipid metabolism in muscle and adipose tissue of type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Biosci Biotechnol Biochem* **73**: 570-6.
 - 23) Sina C, Gavrilova O, Forster M, Till A, Derer S, Hildebrand F, Raabe B, Chalaris A, Scheller J, Rehmann A, Franke A, Ott S, Hasler R, Nikolaus S, Folsch UR, Rose-John S, Jiang HP, Li J, Schreiber S, Rosenstiel P (2009) G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol* **183**: 7514-22.
 - 24) Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR (2009) Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR 43. *Nature* **461**: 1282-6.
 - 25) Ge H, Li X, Weiszmann J, Wang P, Baribault H, Chen J-L, Tian H, Li Yang (2008) Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free acids. *Endocrinol* **149**: 4519-26.
 - 26) Kondo T, Kishi M, Fushimi T, Ugajin S, Kaga T (2009) Vinegar intake reduces body weight, body fat mass, and serum triglyceride levels in obese Japanese subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* **73**: 1837-43.

J Jpn Soc Nutr Food Sci **67**: 171-176 (2014)

Review

Physiological Function of Acetate

Hiroshi Yamashita^{*1}

(Received February 9, 2014; Accepted April 3, 2014)

Summary: Acetate is an endogenous metabolite of fatty acid β -oxidation produced in the liver mitochondria under conditions of starvation. Orally administered acetate is immediately taken up from the intestine and excreted into the bloodstream. The acetate is then absorbed by tissues and activates AMP-activated protein kinase (AMPK) by increasing the AMP/ATP ratio. AMPK acts as the key metabolic master switch, and regulates a number of enzymes involved in lipid homeostasis. Treatment with acetate results in a marked reduction of lipid accumulation in adipose tissue, protection against accumulation of fat in the liver, and improves glucose tolerance. It decreases the transcripts of lipogenic genes in the liver, indicating inhibition of lipogenesis in that organ. Furthermore, acetate treatment results in a higher rate of oxygen consumption and a smaller size of lipid droplets in white and brown adipose tissues. These results indicate that acetate is formed endogenously under conditions of starvation and utilized as a biological fuel, whereas acetate taken up under fed conditions has potential to prevent obesity and obesity-linked type 2 diabetes.

Key words: acetate, vinegar, biological fuel, obesity, lipid metabolism

* Corresponding author (E-mail: yamashit@fhw.oka-pu.ac.jp)

¹ Department of Nutritional Science, Faculty of Health and Welfare Science, Okayama Prefectural University, 111 Kuboki, Soja, Okayama 719-1197, Japan