

報告番号	甲栄 第222号
論 文 内 容 要 旨	
氏 名	大南 博和
題 目	Dietary combination of sucrose and linoleic acid causes skeletal muscle metabolic abnormalities in Zucker fatty rats through specific modification of fatty acid composition (スクロースとリノール酸の組み合わせ食は脂肪酸組成の変化を介してZucker fattyラットの骨格筋の代謝異常を引き起こす)
<p>我々はこれまでに、異なる糖質 [パラチノース (P) またはスクロース (S) ] と脂質 [オレイン酸 (O) またはリノール酸 (L) ] を組み合わせた試験食 (PO, PL, SO, SL) を肥満モデル動物である Zucker fatty (<i>fa/fa</i>)ラットに 8 週間投与すると、試験食の違いにより Zucker fatty ラットの病態に明らかな差異を認められることを報告した (Sato <i>et al. J Nutr.</i> 2007)。とくに SL 群において、肝臓の脂肪蓄積、脂肪組織の炎症、<math>\beta</math>細胞の障害が他群に比して顕著に認められた。そこで本研究では、これらの組み合わせ効果を生み出す詳細なメカニズムを明らかにするため、試験食を 4 週間投与し、早期に起こる生体内の変化を検討した。</p> <p>試験食 (PO, PL, SO, SL) を 4 週間投与した時点では、Zucker fatty ラットの表現型 (体重、脂肪重量、血液生化学値) には各群間に有意な差は認められなかった。一方、組織の脂肪酸組成を測定したところ、肝臓、脂肪組織および骨格筋において試験食の脂肪酸組成が反映されていた。つまり、オレイン酸摂取群 (PO および SO) ではオレイン酸が、リノール酸摂取群 (PL および SL) ではリノール酸含量がそれぞれ有意に増加していた。また SL 群の骨格筋では、リノール酸の代謝産物であるアラキドン酸が有意に増加していた。SL 群でのアラキドン酸の増加は、アラキドン酸合成酵素 (<math>\delta</math>-5 desaturase および fatty acid elongase-5) の mRNA 発現が骨格筋で上昇していることと一致した。スクロースはパラチノースに比べ消化・吸収速度が速いため、食後に高血糖を引き起こしやすい糖質である。一方、リノール酸はインスリン分泌を刺激することが報告されている。このため、SL 群では食後一時的に高血糖および高インスリン血症状態となり、骨格筋の糖・脂質代謝に大きな影響を及ぼしたと考えた。さらに、SL 群の骨格筋では小胞体ストレスが顕著に誘導されていることが示された。従って、細胞内のアラキドン酸の組成や分布の変化が小胞体ストレスを引き起こすことで、SL 群では早期にインスリン抵抗性が惹起されると予想した。しかしながら、4 週後において SL 群ではむしろインスリン感受性が亢進していることが明らかとなった。SL 食がインスリン感受性を増強させるメカニズムは興味深い点であるが、8 週間の SL 食投与により代謝異常の悪化が顕著に認められることから、一時的に末梢組織のインスリン感受性が亢進していた可能性が考えられた。</p> <p>以上の結果より、スクロースとリノール酸の組み合わせ食は、早期に骨格筋の脂質代謝異常ならびに脂肪酸組成の変化を引き起こし、Zucker fatty ラットの病態を悪化させることが示唆された。これらの結果は、複雑な栄養成分間の相互作用の一端を証明する研究成果であり、栄養管理の新たなアプローチとして疾患予防や効果的な食事療法の構築につながることを期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 222 号 氏名 大南 博和
審査委員	主査 宮本 賢一 教授 副査 阪上 浩 准教授 副査 瀬川 博子 講師
題目	Dietary combination of sucrose and linoleic acid causes skeletal muscle metabolic abnormalities in Zucker fatty rats through specific modification of fatty acid composition (スクロースとリノール酸の組み合わせ食は脂肪酸組成の変化を介してZucker fattyラットの骨格筋の代謝異常を引き起こす)
著者	Ohminami Hirokazu, Kikuko Amo, Yutaka Taketani, Kazusa Sato, Makiko Fukaya, Takashi Uebanso, Hidekazu Arai, Megumi Koganei, Hajime Sasaki, Hisami Yamanaka-Okumura, Hironori Yamamoto, Eiji Takeda 2014年 1月22日 Journal of Clinical Biochemistry and Nutritionに受理済み
要旨	<p>本論文は、肥満や糖尿病の発症に寄与する食餌由来成分の相互作用に関する研究である。申請者らはこれまでに、糖質 [パラチノース (P) またはスクロース (S)] と脂質 [オレイン酸 (O) またはリノール酸 (L)] を選択的に組み合わせた試験食 (PO, PL, SO, SL) を、肥満モデル動物である Zucker fatty (fa/fa)ラットに8週間投与し、SL食はZucker fattyラットの代謝異常を悪化させることを報告しているが、詳細なメカニズムは不明であった。本研究では、早期に生じる生体内の変化を明らかにするため、試験食を4週間投与し、骨格筋の脂肪酸組成の変化が全身の代謝異常に先行することを見出した。すなわち、オレイン酸摂取群 (PO および SO 食群) では骨格筋におけるオレイン酸含量が、リノール酸摂取群 (PL および SL 食群) ではリノール酸含量がそれぞれ有意に増加していた。また SL 群では、リノール酸の代謝産物であるアラキドン酸含量が、細胞膜リン脂質中に増加していることが示唆された。SL 群でのアラキドン酸の増加は、骨格筋におけるアラキドン酸合成酵素 (delta-5 desaturase および fatty acid elongase-5) の mRNA 発現の上昇と一致した。さらに、SL 群の骨格筋では脂質代謝異常や小胞体ストレスの誘導が、他群に比し顕著に認められた。これらのことより、小胞体膜の脂肪酸組成変化が小胞体ストレスの一因となる可能性が考えられた。一方、インスリン感受性はインスリン刺激下において、むしろ SL 群で良好であった。しかし実際には、膵臓β細胞も SL 食投与により早期に障害されていることから、骨格筋のインスリン感受性の亢進は、インスリン分泌障害に対する一時的な代償機構であると考えられた。</p> <p>以上より、スクロースとリノール酸の組み合わせ食は、早期に骨格筋の脂質代謝異常および脂肪酸組成の変化を引き起こし、Zucker fattyラットの病態を悪化させることが示唆された。本論文は、糖尿病の発症や予防において、同時に摂取する栄養成分の組み合わせを考慮することの重要性を明らかにしたものであり、博士 (栄養学) の学位授与に値すると判定した。</p>