

氏名(本籍)	しら い よう こ 白 井 暢 子 (茨 城 県)
学位の種類	博 士 (学 術)
学位記番号	博 甲 第 3249 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	体育科学研究科
学位論文題目	The Mechanism of Mesenteric Fat Accumulation Induced by High-carbohydrate Diet: The Study on Nutrient Sensing of Dietary Glucose. (高炭水化物食摂取による腸間膜脂肪の蓄積機序: グルコースの分子栄養学的作用に関する研究)
主査	筑波大学教授 農学博士 鈴木 正 成
副査	筑波大学教授 医学博士 松 田 光 生
副査	筑波大学助教授 医学博士 大 森 肇
副査	筑波大学教授 医学博士 奥 田 諭 吉
副査	筑波大学教授 医学博士 宮 本 信 也

論 文 の 内 容 の 要 旨

I. 序

肥満には内臓脂肪型と皮下脂肪型の2つのタイプがあり、前者は後者に比べて糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症といった生活習慣病の発症率が高い。その理由は、前者は内臓脂肪の1つである腸間膜脂肪組織から肝臓への遊離脂肪酸の流入量が多く、肝臓の糖新生やVLDL-コレステロールの産生が亢進し、全身の糖代謝や脂質代謝に異常を来たすためである。長期の高炭水化物食摂取により内臓脂肪型肥満が誘発されるとの報告があるが、いずれも過食症肥満ラットモデルでの研究であるため、食餌由来の炭水化物の影響が肥満そのものの影響なのかは定かでない。

食餌由来のグルコースは小腸から吸収された後、腸間膜静脈→門脈という経路をたどるのに対し、食餌由来の長鎖脂肪酸はカイロミクロンとなってリンパ管へ吸収される。このグルコースと長鎖脂肪酸の吸収経路の違いと、腸間膜脂肪組織が小腸に隣接しているという解剖学的特徴に着目すると、腸間膜脂肪組織は他の部位の脂肪組織よりも食事由来のグルコースの影響を大きく受けている(より多くの基質に暴露される)ことが推察されるが、その根拠となる報告は見当たらない。そこで本論文では、高炭水化物食摂取による腸間膜脂肪蓄積のメカニズムを解明するために、ラットに組成の異なる食餌(高脂肪食または高炭水化物食)を等カロリー与え、体重と体脂肪率を等しくした条件下で、食事由来のグルコースが腸間膜脂肪組織へ取り込まれ、脂肪として蓄積されやすいか否かを検討した。

II. 脂肪組織によるグルコースの取り込みと脂肪蓄積—腸間膜脂肪組織と皮下脂肪組織の比較—

まず、マイクロダイアリス法で、経口投与したグルコースが腸間膜脂肪組織および皮下脂肪組織間質液のグルコース濃度に及ぼす影響を検討した。その結果、グルコース投与後30, 45, 60分およびAUC (Area Under the Curve)において腸間膜脂肪間質液のグルコース濃度は皮下脂肪組織に比べ高値を示すことが明らかとなった。次に、ラットを高脂肪食群と高炭水化物食群にわけ等カロリー量を与えたところ、4週間の高炭水化物食摂取により、体重、

総体脂肪率（%体重比）に差がないにも関わらず、腸間膜脂肪組織の相対比は有意に高値を示した。その際、腸間膜脂肪では、経口投与した³H-グルコースおよび¹⁴C-トリオレインを取り込み、脂肪へ合成する量が他の部位に比べて多く、高炭水化物摂取を4週間持続することで腸間膜脂肪組織のグルコースの取り込み量はさらに多くなるが、トリオレインの取り込み量には食餌組成の違いは影響を及ぼさないことが明らかとなった。

Ⅲ. 脂肪組織のレプチン合成・分泌系の調節機構—グルコース取り込みとの関連—

ところで、脂肪組織は単に中性脂肪を蓄積するだけでなく、adipocytokineと呼ばれる様々な生理活性物質を分泌していることがわかっており、分泌臓器としての機能が注目されている。ランダムシーケンスによる遺伝子解析の結果、いくつかのadipocytokineは脂肪細胞分化の初期に発現が見られることから、肥満の原因となっている可能性があることが報告されている。しかし、食事由来のグルコースがadipocytokineの遺伝子発現や分泌量に及ぼす影響については十分に検討されていない。本論文では特に糖代謝や脂質代謝との関連が指摘されている、レプチンとPPARs (peroxisome proliferators-activated receptors) に着目した。

レプチンは脂肪組織から血中へ放出される抗肥満ホルモンとして知られており、視床下部に作用して摂食を抑制し、またエネルギー消費を亢進して体脂肪を一定に保つことが主な作用であるが、近年、全身の様々な組織においてレプチン受容体の存在が確認され、中枢を介さず直接末梢組織に作用することも確認されている。レプチンの末梢への作用は、免疫機能の亢進、骨形成の阻害など多様性に富み、肝臓や骨格筋に比べて報告は少ないものの、脂肪組織での糖取り込み促進など、中枢を介した作用とは相反する作用も報告されている。先行研究により、グルコースやインスリンがレプチン分泌を促進すると報告されているが、その分泌調節メカニズムの詳細は不明である。グルコースが十分に供給されている条件下では、脂肪細胞においてグルコースから脂肪酸への生合成系が活発に行われている。そこで、本論文では、ラットの単離脂肪細胞を用いて、まず脂肪酸生合成系のどの代謝産物がレプチン分泌を刺激しているのかを特定し、さらに脂肪組織の部位特異性を比較して高炭水化物食により誘発される内臓脂肪型肥満にレプチンの末梢作用が関与しているか否かを検討した。

脂肪細胞 (1×10^6 個) を単離し、グルコース 1.8mg/ml およびインスリン 1mU/ml を含む培養液に脂肪酸生合成系の阻害剤または代謝産物を添加し、37°Cで3時間培養した後レプチン濃度を測定した。ACC (Acetyl-CoA Carboxylase) を阻害することが報告されている bezafibrate は、濃度依存的にレプチン分泌を阻害したのに対し、FAS (fatty acid synthase) 阻害剤であり、細胞内のマロニル-CoA の生成を促進する cerulenin は、濃度依存的にレプチン分泌を促進した。bezafibrate と cerulenin の作用点を考慮すると、中間代謝産物であるマロニル-CoA が直接分泌を刺激していることが推察される。さらに、腸間膜脂肪組織では同濃度の阻害剤または代謝産物に対するレプチン分泌量が他の部位の脂肪組織よりも多いことから、高炭水化物食摂取により腸間膜脂肪のグルコースの取り込み量が増加した現象にはレプチンの末梢作用が関与していることが考えられる。

核内レセプターファミリーの1つであるPPARsはフィブレード、グリタゾン、内因性のプロスタグランジンのほか、各種の脂肪酸をリガンドとし、標的遺伝子上流に位置するレセプター応答配列に結合することでその発現を制御している。PPARs 応答配列を持つ遺伝子には、LPL (lipoprotein lipase)、FAT (fatty acid transporter)、ACS (acyl-CoA synthetase)、UCP (uncoupling protein) など、脂肪酸の取り込み、輸送、酸化など、脂質代謝に関わるものが多く含まれている。しかし、個体レベルにおいて食事由来あるいは内因性の脂肪酸がPPARのリガントとなり、脂質代謝を調節しているとの報告はない。ラットに4週間高脂肪食または高炭水化物食を等カロリー与え、体重と体脂肪率を等しくした条件下で、PPARとUCPの脂肪組織に優位なアイソフォームであるPPAR- γ およびUCP-2の遺伝子発現量を測定したところ、食餌組成や脂肪蓄積部位の違いによる影響は認められなかった。これは、本研究で高脂肪食の脂肪源として用いたリノール酸と内因性ノルパルミチン酸とのリガンド活性に差がないか、あるいは個体レベルではこれらの脂肪酸はリガンドとしての作用が弱いことを示唆するものである。

IV. まとめ

以上の結果から、高炭水化物食摂取により腸間膜脂肪組織へ特異的に脂肪が蓄積される理由として少なくとも2つのメカニズムの存在が推察される。すなわち、グルコースと長鎖脂肪酸の吸収経路が異なることで、腸間膜脂肪組織は常により多くの基質(グルコース)に曝露され、グルコースの取り込みと脂肪合成が亢進すること、脂肪酸合成系で産生されるマロニル-CoAがレプチン合成・分泌を促進し、レプチンの末梢作用を介して腸間膜脂肪組織のグルコースの取り込みがさらに亢進することである。個体レベルにおいて、高炭水化物食摂取後に腸間膜脂肪細胞内のマロニル-CoA産生量やACC活性が上昇しているか否か今後の検討課題であるが、興味を持たれる現象である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、腹腔内脂肪の過剰蓄積による各種生活習慣病の多発を防止する栄養的対策を見出すことを大きな目標において、腸間膜脂肪組織による脂肪蓄積と食餌性糖質の関係を基礎的に検討したものである。腸間膜脂肪組織は食餌性グルコースをより積極的に取り込むこと、そして、そのことには、グルコースの取り込み調節因子の1つであるレプチンが腸間膜脂肪組織でより強く合成・分泌されていることが関連している可能性を示した。併せて、レプチンの合成・分泌系の調節機構について検討した結果、グルコースから脂肪酸合成系がそれに関与していること、特にマロニル-CoAがその調節因子であることを強く示唆する証拠を得た。従って、腸間膜脂肪組織が食餌性糖質を多量に取り込んだ場合、脂肪酸合成の活発化に伴ってレプチンの合成・分泌系が連動して活発化し、グルコースの取り込みをさらに促すという栄養生理学的調節系をもって脂肪蓄積を高めるという可能性が本研究によって示されたといえる。本論文は、このストーリーを必ずしもしっかりと表現していないとの批評もあったが、個々の研究データは新発見が含まれている点で評価された。

よって、著者は博士(学術)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。