

## 学位論文要旨

氏名	城内 文吾
題目	構造脂質によるメタボリックシンドロームの予防と改善に関する研究 (Studies on Prevention and Alleviation of Metabolic Syndrome with Structured-lipids)
<p>近年、日本を含む先進国ではメタボリックシンドローム (MS) の罹患率増加が問題となっている。MS とは、内臓脂肪型肥満に加えて高脂血症、糖尿病、高血圧のうち2つ以上が重複した状態をいい、脳梗塞や心筋梗塞などの致死性疾患の基盤となる。また最近では、非アルコール性脂肪肝と MS との間にも強い関連性が示唆されている。MS の発症病理に関する詳細な理解には未だ不明な点が多く残されているが、食事脂質の質が疾病の発症や健康維持に大きな影響を及ぼすことが明らかとされている。グリセロール骨格の特定の位置に特定の脂肪酸が結合し、生理活性を示す脂質を「構造脂質」と呼び、グリセロ脂質の構成脂肪酸の結合位置は代謝的運命や生理作用に影響を与える。本研究では、<math>\omega</math>3 系多価不飽和脂肪酸 (<math>\omega</math>3 PUFAs) 含有ホスファチジルコリン (<math>\omega</math>3-PC)、ホスファチジルイノシトール (PI) およびイルカ油 (短鎖脂肪酸および<math>\omega</math>3 PUFAs 含有) の3種類の構造脂質摂取が MS の病態発症に及ぼす影響を検討した。</p> <p>はじめに、<math>\omega</math>3-PC の影響を検討した。<math>\omega</math>3-PC を肥満モデル OLETF ラットに4週間摂食させた結果、内臓脂肪組織重量および肝臓重量が有意に低下した。また、血糖値、血清および肝臓脂質濃度の低下も認められた。これらの作用機序として、肝臓における脂肪酸合成の抑制と脂肪酸分解の亢進、糖・脂質代謝改善作用を持つアディポネクチンの血清濃度上昇が関与していることが示唆された。</p> <p>次に、PI の影響を検討した。PI を肥満・糖尿病モデル Zucker ラットに4週間摂食させた結果、肝臓脂質濃度が顕著に低下し、肝肥大および非アルコール性脂肪肝の発症が抑制された。これに伴い、肝臓障害マーカーも低下し、肝機能の改善も認められた。これらの作用機序として、肝臓における脂肪酸分解の亢進および炎症性サイトカインの発現量低下、アディポネクチン分泌増加の関与が示唆された。</p> <p>最後に、イルカ油の影響を検討した。イルカ油を OLETF ラットに4週間摂食させた結果、肝臓脂質濃度が有意に低下した。この作用機序として、肝臓におけるリポタンパク質の合成・分泌の亢進およびアディポネクチン分泌増加が関与していることが示唆された。</p> <p>本研究において、<math>\omega</math>3-PC、PI およびイルカ油の3種類の構造脂質はアディポネクチン上昇剤として働き、メタボリックシンドロームを予防・改善しうることを示唆された。</p>	

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名	Bungo Shirouchi
題 目	Studies on Prevention and Alleviation of Metabolic Syndrome with Structured-lipids (構造脂質によるメタボリックシンドロームの予防と改善に関する研究)

The metabolic syndrome (MS), a cluster of metabolic abnormalities such as obesity, hyperlipidemia, type 2 diabetes, and hypertension, is a widespread and increasingly prevalent disease in industrialized countries and contributes to the increase in cardiovascular morbidity and mortality. Nonalcoholic fatty liver disease is often associated with features of the MS. Although the pathogenesis of MS is complicated and precise details of the underlying mechanisms are not known, it has been suggested that the quality of dietary lipids may be an important modulator in terms of the risks associated with MS. The concept of a “structured-lipid (SL)” implies modification of the fatty acid composition and/or their location in the glycerol backbone, and improvement of the physical and/or physiological properties of lipids. The purpose of the present study was to investigate the effects of dietary SLs such as  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ 3 PUFAs) containing phosphatidylcholine ( $\omega$ 3-PC), phosphatidylinositol (PI), and dolphin oil, on the development and prevention of MS.

Firstly, the author investigated the effects of dietary  $\omega$ 3-PC, extracted from fish roe, in obese Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. Dietary  $\omega$ 3-PC reduced abdominal white adipose tissue weights, liver weights and hepatic triacylglycerol (TG) levels. These changes were attributable to the significant suppression of fatty acid synthase activity and significant enhancement in the activities of carnitine palmitoyltransferase (CPT) and peroxisomal  $\beta$ -oxidation in  $\omega$ 3-PC-fed OLETF rats. Moreover, dietary  $\omega$ 3-PC reduced serum glucose levels concomitant with the increase of serum adiponectin levels.

Subsequently, the author investigated the effects of dietary PI in obese, diabetic Zucker (*fa/fa*) rats. Dietary PI markedly prevented the development of hepatomegaly and hepatic steatosis and lowered hepatic injury markers in serum. Hyperinsulinemia was relieved by the feeding of dietary PI. These effects were attributable to an increase in serum adiponectin, enhancement in the activity of CPT, and suppression of mRNA expression of inflammatory genes in the liver. Moreover, dietary PI reduced hepatic and serum cholesterol levels concomitant with the increase of fecal bile acid excretion.

Finally, the author investigated the effects of feeding dolphin oil, extracted from dolphin adipose tissue and containing isovaleric acid and  $\omega$ 3 PUFAs, in obese OLETF rats. The dolphin oil diet reduced hepatic TG levels. These effects were attributable to the enhancement of lipoprotein synthesis and secretion in the liver and the increase of serum adiponectin levels.

In conclusion, these studies demonstrate that dietary SLs, such as  $\omega$ 3-PC, PI, and dolphin oil, can prevent or alleviate MS by acting as a dietary adiponectin inducers.

学位論文審査結果の要旨	
学位申請者 氏 名	城 内 文 吾
審査委員	主査 佐賀大学 教授 柳田 晃良
	副査 佐賀大学 准教授 永尾 晃治
	副査 宮崎大学 教授 窄野 昌信
	副査 琉球大学 教授 屋 宏典
	副査 鹿児島大学 教授 林 国興
審査協力者	
題 目	Studies on Prevention and Alleviation of Metabolic Syndrome with Structured-lipids (構造脂質によるメタボリックシンドロームの予防と改善に関する研究)
<p>近年、日本を含む先進国ではメタボリックシンドロームの罹患率増加が問題となっている。メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪型肥満に加えて高脂血症、糖尿病、高血圧のうち2つ以上が重複した状態をいい、脳梗塞や心筋梗塞などの致死性疾患の基盤となる。また最近では、非アルコール性脂肪肝とメタボリックシンドロームとの間にも強い関連性が示唆されている。メタボリックシンドロームの発症病因に関しては未だ不明な点が多く残されている。一方、食事脂質の質が疾病の発症や健康維持に大きな影響を及ぼすことが明らかとされている。グリセロール骨格の特定の位置に特定の脂肪酸が結合し、生理活性を示す脂質を「構造脂質」と呼び、グリセロ脂質の構成脂肪酸の結合位置は代謝的運命や生理作用に影響を与える。本研究では、<math>\omega</math>3系多価不飽和脂肪酸 (<math>\omega</math>3 PUFAs) 含有ホスファチジルコリン (<math>\omega</math>3-PC)、ホスファチジルイノシトール (PI) およびイルカ油 (短鎖脂肪酸および<math>\omega</math>3 PUFAs含有) の3種類の構造脂質摂取がメタボリックシンドロームの病態発症に及ぼす影響を検討した。</p>	

はじめに、 $\omega$ 3-PC の影響を検討した。 $\omega$ 3-PC を肥満モデル OLETF ラットに 4 週間摂食させた結果、内臓脂肪組織重量および肝臓重量が有意に低下した。また、血糖値、血清および肝臓脂質濃度の低下も認められた。これらの作用機序として、肝臓における脂肪酸合成の抑制と脂肪酸分解の亢進、糖・脂質代謝改善作用を持つアディポネクチンの血清濃度上昇が関与していることが示唆された。

次に、PI の影響を検討した。PI を肥満・糖尿病モデル Zucker ラットに 4 週間摂食させた結果、非アルコール性脂肪肝の発症が抑制された。これに伴い、肝臓障害マーカーも低下し、肝機能の改善も認められた。これらの作用機序として、肝臓における脂肪酸分解の亢進および炎症性サイトカインの発現量低下、アディポネクチン分泌増加の関与が示唆された。

最後に、イルカ油の影響を検討した。イルカ油を OLETF ラットに 4 週間摂食させた結果、肝臓脂質濃度が有意に低下した。この作用機序として、肝臓におけるリポタンパク質の合成・分泌の亢進およびアディポネクチン分泌増加が関与していることが示唆された。

以上のように、本研究において、 $\omega$ 3-PC、PI およびイルカ油の 3 種類の構造脂質はアディポネクチンを上昇させ、メタボリックシンドロームを予防・改善することが示唆された。

最終試験結果の要旨	
学位申請者 氏名	城内 文吾
審査委員	主査 佐賀大学 教授 柳田 晃良
	副査 佐賀大学 准教授 永尾 晃治
	副査 宮崎大学 教授 窄野 昌信
	副査 琉球大学 教授 屋 宏典
	副査 鹿児島大学 教授 林 国興
審査協力者	
実施年月日	平成 20 年 12 月 26 日
試験方法 (該当のものを○で囲むこと。) <span style="float: right;">(口答)・筆答</span>	
<p>主査および副査は、平成20年12月26日の公開審査会において学位申請者に対して、学位申請論文の内容について説明を求め、関連事項について試問を行った。具体的には別紙のような質疑応答がなされ、いずれも満足できる回答を得ることができた。</p> <p>以上の結果から、審査委員会は申請者が博士（農学）の学位を受けるに必要な十分の学力ならびに識見を有すると認めた。</p>	

学位申請者  
氏名

城 内 文 吾

[質問 1] 本研究で評価に用いたモデル動物は、どの程度ヒトの病態に外挿できるのか？

[回答 1] 本研究で用いた病態モデル動物は、メタボリックシンドロームの病態発症機構がヒトの場合とほぼ一致しており、薬剤や食品成分の有効性評価に適しているという報告や実際の治療薬開発に用いられてきた実績がある。そのため、今回認められた生理作用がヒトにおいても発揮されることが大いに期待できる。加えて今後は、機能性構造脂質の生理作用について、発揮される最小添加量の検討や正常モデル動物を用いた評価も行っていく予定である。

[質問 2] 機能性脂質の肝臓に対する作用は、アディポネクチンの産生上昇を介した間接的なものなのか、それとも直接効いているのか？

[回答 2] これまでに機能性脂質は、肝臓に直接作用して酵素活性などを変動させ、脂質代謝異常を改善することが多数報告されている。一方で、アディポネクチン産生上昇は肝臓の脂質代謝を変動させることも報告されている。したがって本研究の結果は、従来報告されていた直接的作用に加えて、アディポネクチン産生上昇を介した間接的作用を始めて示唆したことに意義があると考えている。

[質問 3] Peroxisomal  $\beta$ -oxidation の活性化が認められているが、ペルオキシゾーム増加は確認できたのか？

[回答 3] 組織形態学的評価は行っていないが、肝臓リン脂質濃度の上昇が確認されており、ペルオキシゾーム増加が起こっていることが示唆されている。

[質問 4]  $\Delta 9$  不飽和化抑制の利点について述べているが、それに伴ってステアリン酸濃度が上昇することは影響しないのか？

[回答 4] 一般に飽和脂肪酸量の増加はコレステロール濃度上昇などの悪影響を及ぼすと言われているが、ステアリン酸に関してはコレステロール濃度上昇を引き起こさないことが報告されており、病態進展に対する寄与度は低いと考えられる。

[質問 5] ホスファチジルイノシトールが胆汁酸排泄を増加させるメカニズムは？

[回答 5] 胆汁酸排泄を担う CYP7A1 の発現調節は、転写因子 LRH-1 により制御されている。PI のリン酸化物である PI(3, 4, 5)P<sub>3</sub> が LRH-1 のリガンドとなることが報告されており、LRH-1 の活性化を介して CYP7A1 発現が亢進され、胆汁酸排泄増加が起こっていると考えられる。

[質問 6]  $\omega 3$ -PC がアディポネクチンを上昇させるメカニズムは？

[回答 6] アディポネクチンの発現調節は、転写因子 PPAR $\gamma$  により制御されている。PC が PPAR $\gamma$  のリガンドとして働くという報告はないが、 $\omega 3$  脂肪酸が PPAR $\gamma$  のリガンドとなることから、PPAR $\gamma$  活性化を介してアディポネクチン発現・濃度を上昇させていると考えている。

[質問 7] 食事リン脂質の吸収機構は？

[回答 7] 食事リン脂質の吸収機構については、詳細が未だ不明である。今後リン脂質を摂取させた際のリンパを回収して、消化・吸収機構を明らかにしたい。

[質問 8]  $\omega 3$ -PC の作用は、 $\omega 3$  脂肪酸と PC のどちらの寄与度が高いのか？

[回答 8] アディポネクチン上昇に関しては  $\omega 3$  脂肪酸の寄与度が高いと考えている。脂質代謝異常の改善に関しては  $\omega 3$  脂肪酸と PC の相乗効果であると考えている。

[質問 9] ミクロゾームにおけるホスファチジルイノシトール増加の意味は？

[回答 9] PI 摂取により生体内 PI レベルが増加することを示したのは、本研究が初めてであり、この増加が生理作用発揮と関係していると考えている。しかしながら、食事リン脂質の消化・吸収・代謝運命については未だ不明な点が多いことから、詳細については今後の検討課題である。

[質問 10] 構造脂質利用の意義について、医学生理学的以外の点については？

[回答 10] 食品分野での構造脂質利用の意義としては、機能性成分を両親媒性であるリン脂質体に組み込むことによって、食品としての加工・調理特性も向上することが期待できる。