

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

論文題目 食品成分による肝臓概日時計制御を介したメタボリックシンドローム予防

氏名 孫 淑敏

論文内容の要旨

現在、世界中でメタボリックシンドロームの発症率が高くなってきている。メタボリックシンドロームの病因には遺伝的要因と環境的要因が関わるため複雑なものである。食事、喫煙習慣、運動と飲酒などの生活習慣は環境的要因として、メタボリックシンドロームの発症に深く関与している。特に、食事は日常生活中必要不可欠の要因として重要である。これまで高脂肪食によるエネルギーの過剰摂取がメタボリックシンドロームの原因として挙げられたが、高脂肪食品に対する税制規制はメタボリックシンドロームの発症率を抑制することはなかった。そのこともあり、改めて過剰なスクロース摂取について検討が始まった。過剰なスクロースによる脂肪肝や高脂血症をはじめとするメタボリックシンドロームを誘導するメカニズムは、ほとんど肝臓における脂肪酸合成に注目して行われてきた。スクロース構成糖であるフルクトースは、肝臓において脂肪酸合成の基質を急速に流入させることで脂肪酸合成を促進すると考えられた。しかし、脂肪酸合成の基質の流入速度で脂質代謝異常を説明することは困難であることが指摘されてきた。スクロース又はフルクトースにより脂質合成酵素の活性は増加する場合や、変動しない場合もあり、動物モデルにおいて矛盾するものであった。このように過剰スクロースによって誘導されるメタボリックシンドロームの発病分子メカニズムについては未だ疑問が残っている。本研究は、これまでとは異なる視点から分子メカニズムを探索するために実験を行った。

近年、概日リズムの乱れがメタボリックシンドロームに繋がることが明らかにされ、体内時計と食事の協力的相互作用は健康に必要であることが認識された。本研究では、この繋がりに基づき、過剰なスクロース誘導性脂質代謝異常は概日リズムの乱れによるものであるという仮説を立て、ラットを用いて高スクロース食により肝臓、脂肪組織、小腸、および盲腸における概日リズム変動を調べた。そして、メタボリックシンドロームに至る分子メカニズムについて検討した。また、その分子メカニズムに基づ

き、過剰スクロース食誘導性メタボリックシンドロームの予防法を提案した。

ラットに炭水化物源を全てスターチまたはスクロースとして食餌を 28 日間与えたところ、過剰スクロース食はラットの脂肪肝と高脂血症をもたらした。肝臓の時計遺伝子発現の概日リズムは過剰スクロース食によって変化しなかったが、糖質・脂質代謝関連遺伝子発現の概日リズムの振幅は過剰スクロース食により拡大した。また、振幅が増加した遺伝子らの転写速度は過剰スクロース食により変化が見られなかったため、その概日リズム依存的な振幅増加現象は遺伝子の転写後制御により起こったことが示唆された。脂肪組織における概日リズムは過剰スクロース食により大きな変化が見られなかった。

本研究で過剰スクロースによる脂質代謝異常に概日リズムが関与することを明らかにしたので、スクロースの摂食タイミングを制御することでこの脂質代謝異常を軽減できる可能性を考えた。過剰スクロース食をラットの活動期のみ制限して摂食させたところ、過剰スクロース食誘導性脂肪肝と脂質異常症を改善することも明らかにした。

小腸において、過剰スクロース食は時計遺伝子発現の概日リズムを変動させた。それとともに、糖質トランスポーター遺伝子、糖質代謝遺伝子が含まれる下流遺伝子の発現リズムを変動させた。小腸における応答は、フルクトース毒性を軽減しようとする適応反応と考えられる。小腸での適応反応を超えたフルクトースは肝臓と大腸へ流れ込むことになる。これにより盲腸内細菌叢はその影響を受け、菌叢の菌種組成の大きな変化が見られた。さらに、菌種組成の日周差も高スクロース食により変化した。抗生物質をラットに投与して腸内細菌叢を強く抑制したところ、過剰スクロース食が誘導した脂肪肝と脂質異常症が改善された。このことから、過剰スクロース食による腸内細菌叢の変動が過剰スクロース食誘導性脂質代謝異常に大きく寄与することが明らかとなった。腸内細菌叢の作用機序を明らかにするため、エンドトキシンによる肝臓炎症反応と腸内細菌が産生する盲腸内短鎖脂肪酸濃度を調べた。肝臓の炎症反応は観察されず、盲腸短鎖脂肪酸の中で酪酸が過剰スクロース食で減少していた。これらのことから、腸内細菌叢の変動は、エンドトキシンではなく、酪酸を介して情報を肝臓へ伝達している可能性が考えられた。

本研究より、過剰スクロース食は肝臓において概日リズム依存的な糖質・脂質代謝変化を引き起こして脂質の合成を促進することを初めて明らかにした。小腸では、過剰スクロース食は小腸概日リズムを変動させ、大腸まで流れ込んだスクロースが腸内細菌叢の組成と日周変動に変化をもたらした。腸内細菌代謝物の酪酸が肝臓へ情報を伝え肝臓糖質・脂質代謝遺伝子の mRNA 安定性に影響を及ぼして概日リズムの振幅を増加させることが示唆された。更なる分子メカニズムの解析により、過剰なスクロース誘導性メタボリックシンドロームの予防や治療へ本研究の応用が期待される。