

論文の要約

報告番号	甲 乙	第 222 号	氏名	大南 博和
学位論文題目	Dietary combination of sucrose and linoleic acid causes skeletal muscle metabolic abnormalities in Zucker fatty rats through specific modification of fatty acid composition			
論文の要約				
<p>【背景・目的】食事は肥満や2型糖尿病など生活習慣病の発症に関与する重要な環境要因である。過剰なエネルギー摂取や高炭水化物食および高脂肪食は肥満やインスリン抵抗性を惹起する。食事の量的変化に加え、近年では各種栄養成分の質に着目した研究が広く行われている。とくに、飽和脂肪酸やグリセミック指数の高い糖質の摂取は、脂肪毒性や糖毒性により細胞機能を障害する。一方、食事は様々な栄養成分の混合物であることから、栄養成分単独の作用に加え、複雑な相互作用が生体機能の調節に影響を及ぼすと考えられる。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週間投与したところ、試験食の違いにより病態の進行に明らかな差異が認められることを報告した (Sato <i>et al.</i> <i>J Nutr.</i> 2007)。とくに SL 群において、肝臓の脂肪蓄積や脂肪組織の炎症、膵β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メカニズムを明らかにするため、試験食を4週間投与し、生体内で生じる早期の変化について検討を行った。</p> <p>【結果】試験食 (PO, PL, SO, SL) を4週間投与した場合、Zucker fatty ラットの表現型 (体重、脂肪重量、血液生化学値) は各群間で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それぞれの脂肪酸組成に反映されていた。すなわち、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) ではリノール酸の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ることが明らかとなり、とくに細胞膜リン脂質への局在が示唆された。SL 群でのアラキドン酸の増加は、アラキドン酸合成酵素 (δ-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を見出した。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の誘導に関与しており、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、インスリン負荷試験および骨格筋の糖取込み試験では、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。同様に、細胞内インスリンシグナルの主要な分子である Akt の活性が、SL 群で上昇していることを確認した。SL 食がインスリン感受性を増強させるメカニズムは不明であるが、8週間の SL 食投与は Zucker fatty ラットの代謝異常を著しく悪化させたことから、末梢組織におけるインスリン感受性の亢進は、一時的な代償作用である可能性が考えられた。</p> <p>【結論】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。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>				