

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 259 号	氏名	伊美 友紀子
題目	High phosphate diet suppresses lipogenesis in white adipose tissue (高リン食は白色脂肪組織の脂肪合成を抑制する)		
<p>リンは骨形成や核酸・細胞膜の構成などに関与する、生命維持に必須のミネラルである。しかしながら、リンの過剰摂取は腎障害や血管内皮機能障害を引き起こすことが知られている。一方で、高リン食を摂取した動物で体脂肪の蓄積が抑制されることや、ヒトにおいて血清リン濃度とBMIや血糖値が負の相関を示すことが報告されているが、この詳細なメカニズムは未だ明らかではない。本研究では、エネルギー恒常性維持に関与する主要な臓器である白色脂肪組織と肝臓に着目し、高リン食が脂質代謝に及ぼす影響について検討した。</p> <p>8週齢の雄性Sprague-Dawleyラットにリン含量0.6%のコントロールリン(CP)食及び高リン(HP)食をペアフィーディング法で4週間与え、12時間の絶食後、麻酔下にて解剖を行った。解剖時の血中リン濃度に両群間で差はなかったが、HP群では、腎臓でのリン再吸収を抑制するホルモンであるPTH及びFGF23の血中濃度が有意に上昇しており、尿中リン排泄量も有意に増加していた。また、HP群ではCP群に比べ解剖時の脂肪重量が有意に低値を示し、肝臓の脂質含量も少ない傾向がみられた。白色脂肪組織中の遺伝子発現量を検討したところ、HP群ではCP群に比べ脂肪合成関連遺伝子のmRNA発現量が有意に低下しており、脂肪分解関連遺伝子のmRNA発現量は有意に上昇していた。さらに脂肪分解酵素の活性はHP群の白色脂肪組織で上昇していた。以上のことから、高リン食は白色脂肪組織で脂肪合成を抑制し、脂肪分解を亢進することで体脂肪の蓄積を抑制したことが考えられた。そこで、この遺伝子発現の変化が、リン及びPTHやFGF23の直接的な刺激によるものであるか検討するため、脂肪前駆細胞である3T3-L1細胞を用いて実験を行った。成熟した脂肪細胞に5日間のリン、PTH及びFGF23の負荷を行ったところ、脂質代謝関連遺伝子の発現量に差はみられなかった。一方、HP群の肝臓では糖代謝や脂肪分解関連遺伝子のmRNA発現量に差はみられなかったが、脂肪合成関連遺伝子のmRNA発現量が有意に低下していた。HepG2細胞を用いてリン、PTH及びFGF23が肝細胞に及ぼす影響について検討したところ、リンとFGF23の添加においては脂肪合成関連遺伝子の発現量に変化はみられなかった。PTHの添加は高グルコース状態が誘導する脂肪合成遺伝子であるSREBP1cの発現増加を増強したが、低グルコース状態ではPTHの添加によるSREBP1c発現量の変化はみられなかった。以上より、ラットへの高リン食の投餌により観察された脂肪合成関連遺伝子の発現抑制は、リンやリン調節因子による白色脂肪組織や肝臓への直接的な作用に起因するものではないことが考えられた。また、HP群ではCP群に比べ、空腹時血糖及び血中インスリン濃度が有意に低値を示した。インスリンは血中グルコースの細胞内への取り込みを促進するだけでなく脂肪合成を促進する同化ホルモンとして知られている。さらに、グルコースやインスリンの投与により血中リン濃度が低下することや、リンの補給はインスリンによるグルコースの取り込みを亢進することが報告されている。よって、HP群ではインスリンの血中濃度が低いことにより、脂肪組織や肝臓での脂肪合成が抑制された可能性が考えられた。</p> <p>以上より、本研究では高リン食の摂取により、脂肪組織及び肝臓での脂肪合成が抑制されることが明らかとなった。これは血中インスリン濃度が低下したためであると考えられ、リン代謝異常が生じる慢性腎臓病患者におけるリン管理の重要性をサポートするだけでなく、肥満や糖尿病といった生活習慣病への食事療法の新たな構築につながることを期待される。</p>			

報告番号	甲 栄 第 259 号	氏名	伊美 友紀子
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 原田 永勝 副査 中尾 玲子		
題目	High phosphate diet suppresses lipogenesis in white adipose tissue (高リン食は白色脂肪組織の脂肪合成を抑制する)		
著者	Yukiko Imi, Norie Yabiki, Maerjianghan Abuduli, Masashi Masuda, Hisami Yamanaka-Okumura, and Yutaka Taketani		
	平成 30年 1月 31日 Journal of Clinical Biochemistry and Nutritionに受理済		
要旨	<p>本研究は、高リン食の継続的な摂取が、ラットにおける体脂肪蓄積を抑制する機構について検討したものである。近年、ヒトにおいてリン摂取量や血清リン濃度と体脂肪量やインスリン抵抗性が負の相関を示すことが報告されている。動物実験においても、高リン食の摂取により肥満モデルマウスで体脂肪量の減少がみられたことが報告されているが、その詳細な機序は未だ明らかではない。本研究では、脂質代謝に関与する主要な臓器である白色脂肪組織と肝臓に着目し、高リン食が脂質代謝に及ぼす影響を検討した。8週齢の雄性Sprague-Dawleyラットにリン含量0.6%のコントロールリン(CP)食及び1.5%の高リン(HP)食をペアフィーディング法で4週間与えたところ、解剖時の血中リン濃度に両群間で有意な差はなかったが、HP食群では、腎臓でのリン再吸収を抑制するホルモンである副甲状腺ホルモン(PTH)及び線維芽細胞増殖因子23(FGF23)の血中濃度が有意に上昇しており、尿中リン排泄量も有意に増加していた。この時、HP食群ではCP食群に比べ解剖時の脂肪重量が有意に低値を示し、肝臓の脂質含量も少ない傾向がみられた。HP食群の白色脂肪組織では、CP食群に比べ、脂肪合成関連遺伝子のmRNA発現量が減少していた。一方で、脂肪分解関連遺伝子のmRNA発現量が増加していた。さらに、HP食群ではホルモン感受性リパーゼのリン酸化が上昇していた。そこで、リン、PTH、FGF23が脂肪細胞に及ぼす影響について、脂肪細胞前駆細胞である3T3-L1細胞を用いて検討した。成熟した3T3-L1細胞に5日間、リン、PTH及びFGF23の負荷を行ったところ、脂質代謝関連遺伝子の発現量に差は認めなかった。一方、ラットにおいて、HP食群の肝臓の脂質代謝関連遺伝子のmRNA発現量を測定したところ、脂肪合成関連遺伝子のmRNAの発現低下がみられたのに対し、リン、PTH、及びFGF23をヒト肝がん由来細胞であるHepG2細胞へ添加しても同様の变化を認めなかった。これまでに、HP食摂取は、食後の血糖値及びインスリン値の上昇を抑制することが報告されている。今回の実験ではHP食群ではCP食群に比べ、空腹時血糖及びインスリン値の有意な低値を認めた。インスリンは肝臓や白色脂肪組織での脂肪合成を促進する作用があることから、HP食群ではインスリンの血中濃度の低下が、脂肪組織や肝臓での脂肪合成を抑制し、体脂肪量を減少させたと考えられた。</p> <p>以上のことから、本研究は、高リン食が脂質代謝に及ぼす影響を明らかにしたものであり、ミネラル摂取による脂質代謝調節の新たな理解につながる成果が得られたことから、博士(栄養学)の学位授与に値すると判定した。</p>		