

腸間膜脂肪細胞が分泌するメタボリック症候群関連因子に 対する食品成分の作用解析

学位論文内容の要旨

近年、メタボリック症候群（メタボリックシンドローム）の多発が社会問題となっており、その発症には幼少期における食習慣の関与も考えられている。メタボリック症候群は、内臓脂肪型肥満によりインスリン抵抗性が惹起され、それに伴い糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧症などの生活習慣病を複数発症し、動脈硬化症リスクを増大させる疾病である。内臓脂肪、特に腸間膜脂肪組織から放出される生理活性物質である種々のアディポサイトカイン分泌異常が、インスリン抵抗性やこれら疾患の発症に関与すると考えられている。本研究では、メタボリック症候群を引き起こす、内臓脂肪細胞機能変化と食事との関連を明らかにする一環として、低カルシウム食およびフラクトオリゴ糖（FOS）食が、腸間膜脂肪細胞に及ぼす影響について検討した。ラットを用いて、食事による脂肪細胞への影響を検討し、また、作用機構を解明するために、試験飼料の長期摂取により条件付けした腸間膜脂肪組織から単離した脂肪細胞を用いて、アドレナリン刺激下における脂肪分解（リポリシス）とアディポサイトカイン分泌の変動を検討した。また、本研究では、メタボリック症候群発症における幼少期の食習慣の関与も考慮し、離乳直後のラットを用いて、食事による脂肪細胞の性質の変化を検討した。

1. 低カルシウムが腸間膜脂肪細胞に及ぼす作用

カルシウムの摂取不足により、2型糖尿病やメタボリック症候群の発症率が増加することが報告されている。本実験では、ラットに低カルシウム食を長期間摂取させ、腹腔内脂肪細胞に及ぼす影響を検討した。腸間膜脂肪細胞を単離後、アドレナリン刺激下における脂肪細胞のリポリシス活性およびアディポサイトカイン分泌を解析した結果、カルシウム欠乏により腸間膜脂肪細胞のアドレナリン感受性が亢進し、リポリシスが増加、また、脂肪細胞のサイズが減少した。これには、血中カルシウム濃度低下による副甲状腺ホルモン（PTH）の過剰分泌とそれに伴うインスリン抵抗性の増大が関与している可能性が考えられた。PTH の過剰分泌は、腸間膜脂肪細胞の性質を変化させてアディポネクチン放出を抑制し、これによる血中アディポネクチンレベルの低下が、インスリン抵抗性を引き起こしていることが示唆された。本実験では、離乳直後から低カルシウム食を摂取することによって腸間膜脂肪細胞の性質が変化することを明らかにした。成人後、インスリン抵抗性が誘

導されやすくなり、メタボリック症候群発症のリスクが増大する可能性が示唆された。

2. フラクトオリゴ糖が腸間膜脂肪細胞に及ぼす作用

メタボリック症候群の主因となる腸間膜脂肪細胞は、小腸側と大腸側で異なる腸間膜静脈に接するため、吸収される栄養素や物質の違いが腸間膜脂肪細胞の性質を変化させる可能性が考えられる。小腸では、たんぱく質や脂質、可消化性糖質が吸収され、大腸では、細菌成分やその代謝物、難消化性糖質の発酵によって得られた短鎖脂肪酸などの有機産物が吸収される。そこで、腸間膜脂肪組織を小腸側と大腸側に分けて単離脂肪細胞を調製後、アドレナリン刺激下における脂肪細胞のリポリシスを比較した結果、腸間膜脂肪細胞のアドレナリン感受性は、大腸側で高いことが明らかとなった。この現象には、離乳直後から長期間の発酵性糖質を含まない食餌が関与するとの仮説をたて、以下の試験を実施した。

大腸で高い発酵性をもつ FOS の摂取が腸間膜脂肪細胞に及ぼす影響を評価するために、FOS を大腸発酵が十分に生じる 5% 添加した飼料をラットに摂取させ、インスリン感受性および血中アディポサイトカインの変動を測定し、また、腸間膜脂肪細胞を単離し、そこから放出されるアディポサイトカインの変動およびアドレナリン刺激下における脂肪細胞のリポリシス活性を検討した。その結果、FOS 摂取は内臓脂肪組織重量を低下させるとともに、インスリン感受性の指標である HOMA-IR を亢進した。小腸側に比べて大腸側腸間膜脂肪組織重量の減少は大きく、これには大腸から吸収される FOS の大腸発酵産物が寄与している可能性が考えられた。一方 FOS は、大腸側に比べ小腸側腸間膜脂肪細胞において、レプチンや TNF- α の分泌活性をより大きく低下させ、また、HOMA-IR と小腸側腸間膜脂肪からのこれらアディポサイトカイン分泌は正の相関を示した。すなわち、FOS 摂取によるインスリン感受性の亢進には、FOS の小腸側腸間膜脂肪細胞への直接的な作用機構も存在することが示唆された。また、FOS 摂取によるこれらの影響は、短期間摂取するよりも離乳直後から長期間摂取した方がより強く作用することが示された。

以上より、カルシウム、あるいは難消化性糖質の摂取は、腹腔内脂肪細胞の性質を変化させることが明らかとなった。培養脂肪細胞を用いて食品成分による影響を検討した研究は、広くなされているが、長期間試験飼料を摂取させたラットを用いて、腸間膜脂肪から単離調製した脂肪細胞の性質を評価した研究はほとんどない。本研究は、カルシウム欠乏および難消化性糖質の摂取が内臓脂肪細胞に影響を及ぼし、リポリシスおよびアディポサイトカイン放出を変化させることを明らかにした。メタボリック症候群発症のリスクは、カルシウム欠乏により増加し、難消化性糖質の摂取により減少することが示唆された。食習慣は、若年層において不規則になりやすく、カルシウムや難消化性糖質の摂取不足もその例としてあげられる。食習慣の改善は腹腔内脂肪細胞の変化を介して、メタボリック症候群発症を予防することが期待できる。

学位論文審査の要旨

主査	教授	原	博
副査	教授	川端	潤
副査	准教授	石塚	敏

学位論文題名

腸間膜脂肪細胞が分泌するメタボリック症候群関連因子に 対する食品成分の作用解析

本論文は、128 頁からなる和論文であり、図 28 と表 25 を含み、参考論文 4 編が添えられている。

近年、メタボリック症候群（メタボリックシンドローム）の多発が社会問題となっており、その発症には幼少期における食習慣の関与も考えられている。メタボリック症候群は、内臓脂肪型肥満が主因とされ、特に腸間膜脂肪組織から放出される生理活性物質である種々のアディポサイトカイン分泌異常が、インスリン抵抗性を惹起し、それに伴い糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧症などを複数発症し、動脈硬化症リスクを増大させる疾病である。本研究では、メタボリック症候群を引き起こす、内臓脂肪細胞機能変化と食事との関連を明らかにする一環として、低カルシウム食およびフラクトオリゴ糖（FOS）食が、腸間膜脂肪細胞に及ぼす影響について検討している。ラットを用いて食事による脂肪細胞への影響を検討し、また、作用機構を解明するために、試験飼料の長期摂取により条件付けた腸間膜脂肪組織から単離した脂肪細胞を用いて、アドレナリン刺激下における脂肪分解（リポリシス）とアディポサイトカイン分泌の変動をみている。また、本研究では、メタボリック症候群発症における幼少期の食習慣の関与も考慮し、離乳直後のラットを用いて、食事による脂肪細胞の性質の変化も考慮されている。これらについて、以下のような結果を得ている。

1. 低カルシウムが腸間膜脂肪細胞に及ぼす作用

カルシウムの摂取不足により、2 型糖尿病やメタボリック症候群の発症率が増加することが報告されている。ラットに低カルシウム食を長期間摂取させ、腹腔内脂肪細胞に及ぼす影響を検討している。腸間膜脂肪細胞を単離後、アドレナリン刺激下における脂肪細胞のリポリシス活性およびアディポサイトカイン分泌を解析した結果、カルシウム欠乏により腸間膜脂肪細胞のアドレナリン感受性が亢進し、リポリシスが増加、また、脂肪細胞の

サイズが減少した。これには、血中カルシウム濃度低下による副甲状腺ホルモン（PTH）の過剰分泌とそれに伴うインスリン抵抗性の増大が関与している可能性が考えられた。PTH の過剰分泌は、腸間膜脂肪細胞の性質を変化させてアディポネクチン放出を抑制、これによる血中アディポネクチンレベルの低下が、インスリン抵抗性を引き起こしていることを示唆した。本実験では、離乳直後から低カルシウム食を摂取することによって腸間膜脂肪細胞の性質が変化し、成人後インスリン抵抗性が誘導されやすくなり、メタボリック症候群発症のリスクが増大する可能性を示している。

2. フラクトオリゴ糖が腸間膜脂肪細胞に及ぼす作用

メタボリック症候群の主因となる腸間膜脂肪細胞は、小腸側と大腸側で異なる腸間膜静脈に接するため、吸収される栄養素や物質の違いが腸間膜脂肪細胞の性質を変化させる可能性が考えられる。小腸では、たんぱく質や脂質、可消化性糖質が吸収され、大腸では、細菌成分やその代謝物、難消化性糖質の発酵によって得られた短鎖脂肪酸などの有機産物が吸収される。そこで、腸間膜脂肪組織を小腸側と大腸側に分けて単離脂肪細胞を調製後、アドレナリン刺激下における脂肪細胞のリポリシスを比較した結果、腸間膜脂肪細胞のアドレナリン感受性は、大腸側で高いことを明らかにした。この現象には、離乳直後から長期間の、発酵性糖質を含まない食餌が関与するとの仮説をたて、以下の試験を実施している。

大腸で高い発酵性をもつ、FOS の摂取が腸間膜脂肪細胞に及ぼす影響を評価するために、FOS を大腸発酵が十分に生じる 5%添加した飼料をラットに摂取させ、インスリン感受性および血中アディポサイトカインの変動を測定し、また、単離脂肪細胞から放出されるアディポサイトカインの変動およびアドレナリン誘導性リポリシスを検討している。その結果、FOS 摂取は内臓脂肪組織重量の低下と、インスリン感受性の亢進を示した。小腸側に比べて大腸側腸間膜脂肪組織重量の減少は大きく、これには大腸から吸収される FOS の大腸発酵産物が寄与している可能性を示した。一方 FOS は、大腸側に比べ小腸側腸間膜脂肪細胞において、レプチンや TNF- α の分泌活性を低下させており、インスリン感受性の亢進には、FOS の小腸側腸間膜脂肪細胞への直接的な作用機構が存在することを示唆した。また、FOS 摂取によるこれらの影響は、短期間摂取するよりも離乳直後から長期間摂取した方がより強く作用することを示した。

本論文は、カルシウム欠乏および難消化性糖質の摂取が内臓脂肪細胞に影響を及ぼし、リポリシスおよびアディポサイトカイン放出を変化させることを明らかにした。メタボリック症候群発症のリスクは、カルシウム欠乏により増加し、難消化性糖質の摂取により減少することを示唆した。培養脂肪細胞を用いて食品成分による影響を検討した研究は、広くなされているが、長期間試験飼料を摂取させたラットを用いて、腸間膜脂肪から単離調製した脂肪細胞の性質を評価した研究はほとんどない。食習慣の改善は腹腔内脂肪細胞の変化を介して、メタボリック症候群発症を予防することが期待できる。本論文は新たな内臓脂肪細胞の機能変化を見出し、高く評価できる。

よって、審査員一同は、篠木亜季が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。