

氏名	井治 賢希		
学位の種類	博士(生活科学)		
報告番号	甲第 114 号		
学位記番号	生博第 8 号		
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 19 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
論文題目	<p>Acylated steryl-β-glucoside の高脂肪高ショ糖食投与肥満マウスにおける体脂肪量、及び脂質代謝に及ぼす影響とメカニズムの解明</p> <p>Functions and their mechanisms of acylated steryl B-glucoside on body fat mass and lipid metabolism in obese mice fed a high fat, high-sucrose diet</p>		
論文審査委員	主査 教授	渡邊 浩幸	(高知県立大学)
	副査 准教授	竹井 悠一郎	(高知県立大学)
	教授	三浦 要一	(高知県立大学)

論文内容の要旨

肥満は、脳卒中や心臓病、糖尿病などのメタボリックシンドローム関連疾患や、認知症の発症リスクを高めることから、是正により医療費、介護費用の削減や健康寿命の延伸が期待される。植物ステロールは、植物に由来するステロール類やその誘導体の総称であり、血中コレステロール濃度の低下作用を有することが知られているが、体内へのトリグリセリド蓄積に対する機能性についての報告は少ない。

本研究では、ステロイド骨格に結合した糖がアシル化されたアシル化ステロール配糖体 (Acylated Steryl- β -Glucoside : ASG) の高脂肪高ショ糖食 (HF) 投与肥満マウスにおける体脂肪、及び脂質代謝に及ぼす影響とそれらのメカニズムについて、生体成分の FGF21、腸内細菌叢、血漿リポタンパク質、脂肪組織の代謝に着目して検討することを目的とした。

1 章では、序論として、研究の背景、目的と意義を論じた。

2 章では、ASG の脂肪分解に及ぼす影響を検討した。HF に対する ASG の体脂肪蓄積抑制効果が確認され、このメカニズムとして、肝臓における脂肪酸分解の活性化が寄与していることを明らかにした。

3 章では、代謝調節因子の線維芽細胞増殖因子 21 (Fibroblast Growth Factor 21:FGF21) に着目して ASG の体脂肪分解のメカニズムについて検討した。肥満では FGF21 が機能不全となる FGF21 抵抗性が提唱されている。本章の結果から、ASG が HF にもたらず FGF21 抵抗性を解除し、FGF21 本来の機能を正常化させて体脂肪を分解することが示唆された。

4 章では、ASG の血漿リポタンパク質に及ぼす影響を検討した。ASG は、肝臓における脂肪酸分解を通して、各種リポタンパク質量を低下させ、特に冠動脈疾患の発症リスクが高い Small Dense LDL 血漿濃度を低下させて冠動脈疾患発症予防に寄与することが示唆された。

5章では、食餌の違いによる体脂肪組織内の脂質代謝因子の遺伝子発現の変化について検討した。脂肪組織によって代謝回転に違いがあることが示唆され、中でも、脂肪酸や脂肪の合成、及び分解は、腸間膜脂肪、盲腸脂肪、及び皮下脂肪で活発に行われていることが示唆された。また、ASGは、脂肪組織の代謝回転を変化させることが示唆された。

6章では、近年肥満との関連性が多数報告されている腸内細菌叢への影響について検討した。HF摂取のマウスへのASG投与により、肥満特有の腸内細菌叢の減少と有用菌であるLactbacillales目の増加が認められた。HFがもたらす生活習慣病は、ASGの摂取による腸内環境の変化も関係していることが示唆された。

本研究では、高脂肪高ショ糖食におけるASGによる体脂肪分解のメカニズムを明確にし、さらにASGの血中のリポタンパク質代謝、腸内細菌叢に及ぼす影響、体脂肪の代謝回転に対する作用をまとめた。これらの結果は、ASGの機能性とメカニズムに関してこれまでになかった初めての知見であり、本論文の新規性を示している。

審査結果の要旨

申請者の博士論文は、ステロイド骨格に結合した糖がアシル化されたアシル化ステロール配糖体 (Acylated Steryl- β -Glucoside) の高脂肪高ショ糖食投与肥満マウスにおける体脂肪、及び脂質代謝に及ぼす影響とそれらのメカニズムについて、生体成分の線維芽細胞増殖因子 21 (FGF21)、腸内細菌叢、血漿リポタンパク質、脂肪組織の代謝に着目して検討することを目的として行った研究である。

申請者は、ASGの抗体脂肪蓄積抑制効果のメカニズムについて、高脂肪食摂取による体脂肪蓄積モデルを作成し、肝臓における脂肪酸分解が体脂肪蓄積抑制の主となる生体内反応であることを見出した。肝臓における脂肪酸分解が線維芽細胞増殖因子 21 (Fibroblast Growth Factor 21 : FGF21) の機能不全であることを指摘し、ASGがFGF21の機能不全を改善させる、という肝臓へのシグナル伝達のメカニズムを提唱することができた。

肝臓におけるASGの脂肪酸分解促進が、血漿リポタンパク質に及ぼす影響についても深掘りして状況の整理を行った。その結果、肝臓における脂肪酸分解を通して、各種リポタンパク質量を低下させ、特に冠動脈疾患の発症リスクが高いSmall Dense LDL血漿濃度を低下させて冠動脈疾患発症予防に寄与することが示唆された。

体脂肪分解に着目する意義を深めるために、マウスの食餌エネルギーの違いによる体脂肪組織内の脂質代謝因子の遺伝子発現の変化について検討した。その結果、脂肪組織によって代謝回転に違いがあることを見出し、マウスへのASG投与はさらに大きく影響させることを明らかにした。

近年肥満との関連性が多数報告されている腸内細菌叢への影響についても検討し、マウスへのASG投与により有用菌の増加が認められ、ASGの摂取による腸内環境の変化も関係していることが示唆された。

これらの結果は、ASGの機能性とメカニズムに関してこれまでになかった初めての知見であり、本論文の新規性を示している。

博士論文審査会では、博士論文と公聴会での発表内容と質問事項をふまえて、申請者が研究概要についてプレゼンテーションを行った。審査委員会での質疑応答の中では、いずれの着目したポイントとも脂質代謝に関して、わかりやすい結果として示され、先端的視野を持って解析され、最新の先行研究を参考にして説明されていた。

以上により、審査員 3名は、博士論文の審査方法及び審査基準に則り審査した結果、申請者の論文は審査基準を満たしており、本学人間生活学研究科栄養・生活学領域における優秀な論文に値すると判断した。