

(様式 3-1)

平成 29 年度 プロジェクト研究費研究実績報告書

平成 30 年 5 月 7 日

代表者 井手 隆

研究課題名	多価不飽和脂肪酸が肝臓の脂肪酸代謝に与える影響 —代謝応答の動物種差とその分子基盤
研究期間	平成 29 年 4 月 1 日 ~ 平成 31 年 3 月 31 日
共同研究者	折口 いづみ
1. 今年度の研究概要	
<p>今までに、種々の多価不飽和脂肪酸 (PUFA) が肝臓脂肪酸代謝に与える影響をラットを用いた実験で系統的に明らかにしてきた。従来その生理作用が不明確であったγ-リノレン酸の生理作用に関し、γ-リノレン酸高含有油脂が飽和脂肪やリノール酸高含有油脂と比較し、ラット肝臓の脂肪酸合成を抑制し、脂肪酸酸化を活性化することで優れた脂質低下作用を発揮することを示した。さらに、ApoE 欠損高脂血症マウスモデルではγ-リノレン酸はラットでみられるよりはるかに大きく脂肪酸酸化活性を上昇させるが脂肪酸合成抑制作用はほとんど見られなかった。このように、γ-リノレン酸を含めた PUFA の生理作用には種特異的な応答の違いがある可能性がある。本研究は PUFA がラットとマウスに与える生理作用の違いを明確にすることを目的としている。</p> <p>この目的のために本年度は動物実験に汎用されるマウス系統である ICR マウスの肝臓脂肪酸代謝に与える PUFA 高含有油脂の影響を精査した。雄 ICR マウスを 5 群に分け(各群 7~8 匹)、脂肪酸組成の異なる油脂を 10%含む飼料を与えた。用いた食餌油脂はパーム油 (飽和脂肪)、サフラワール油 (リノール酸、79%)、γ-リノレン酸 (GLA) 高含有油 (月見草油由来; GLA、42%)、エゴマ油 (α-リノレン酸、64%) および魚油 (EPA・DHA、42%) である。20 日間実験飼料を与えた後屠殺・解剖し肝臓の脂肪酸合成と酸化系酵素の活性と mRNA 量および脂肪酸代謝を調節する転写因子 mRNA 量、肝臓と血清の脂質レベルなどについて測定した。</p>	
2. 研究の成果	
<p>種々多 PUFA 含有油脂はパーム油と比較し、多くの脂肪酸合成系酵素の活性と mRNA 量を低下させた。低下は魚油で最も大きかった。一部の例外を除き他の PUFA 含有油脂間では差がなかった。PUFA 含有油脂は転写因子 ChREBPβ と SREBP-1c の mRNA 量も変化させた。サフラワール油はパーム油と比較し脂肪酸酸化系酵素の活性と mRNA 量に変化を与えなかったが他の PUFA 含有油脂はこれらの値を増加させた。高 GLA 油と魚油で増加の程度が特に大きかった。また、高 GLA 油と魚油は他の油脂と比較し PPARα 依存性遺伝子である Cyp4a10、Cd36 およびカルニチン輸送体の mRNA 量を大きく増加させ、肝臓カルニチン濃度も増加させた。PUFA 含有油脂はパーム油と比較し、SREBP-1 および PPARα 両者の標的遺伝子であるリンゴ酸酵素、ステアロイル-CoA 不飽和化酵素、Δ^5-不飽和化酵素およびΔ^6-不飽和化酵素の mRNA 量を低下させたが、唯一 GLA 高含有油脂ではこのような効果はなかった。血清のβ-ヒドロキシ酪酸濃度は高 GLA 油および魚油群で高値を示した。このようにラットにおけると同様、魚油にはマウスにおいても強く肝臓の脂肪酸合成を抑制し、脂肪酸酸化活性を増加させることが確認された。また、月見草油由来 GLA 高含有油脂は PPARα の活性化を介し、脂質代謝に関与する様々な遺伝子の発現に大きな影響を与えることが示された。この効果はラットで従来観察されているよりもはるかに大きいと思われた。さらに、PUFA による脂肪酸合成制御に ChREBPβ の発現変化が大きな役割を果たす可能性を初めて示した。このような代謝調節機構がラットでも観察されるか確かめる必要がある。</p>	

3. 研究成果の公表実績・予定（年月日、方法）

原著論文

Ide T, Tanaka A. α -Lipoic acid ameliorated oxidative stress induced by perilla oil, but the combination of these dietary factors was ineffective to cause marked decreases in serum lipid levels in rats. *Nutr Res.* 2017;48:49-64. doi:10.1016/j.nutres.2017.10.009. Impact Factor: 2.737

学会発表

井手隆、折口いづみ、渡辺剛. γ -リノレン酸高含有油脂が高脂血症マウスモデルの肝臓脂肪酸代謝と脂質レベルに与える影響. 第 71 回日本栄養・食糧学会、2017.5.21、沖縄コンベンションセンター、沖縄

内山唯、安田有香子、山口乃絵、山道万理乃、折口いづみ、井手隆. 多価不飽和脂肪酸が肝臓脂肪酸代謝に与える影響-マウスを用いた動物実験による検討. 第 64 回日本食品科学工学会講演要旨集 p.123、2017.8.30、日本大学湘南キャンパス、神奈川

折口いづみ、井手隆. γ -リノレン酸高含有油脂が高脂血症マウスモデルの肝臓脂肪酸代謝と脂質レベルに与える影響. 第 64 回日本食品科学工学会講演要旨集 p.123、2017.8.30、日本大学湘南キャンパス、神奈川

折口いづみ、井手隆. 多価不飽和脂肪酸が肝臓脂肪酸代謝に与える影響-マウスを用いた動物実験による検討. 第 8 回 機能油脂懇話会.2017.11.11、明治大学駿河台キャンパス リバティータワー、東京都千代田区

折口いづみ、井手隆. 多価不飽和脂肪酸が肝臓脂肪酸代謝に与える影響-マウスを用いた動物実験による検討. 第 72 回日本栄養・食糧学会、2018.5.12、岡山県立大学、岡山 発表予定

東紗代、浅見かな、小澤実佳、金子萌美、川嶋里奈、黒田真以、土田優花、野口愛美、折口いづみ、井手隆. γ -リノレン酸高含有油脂が肥満・糖尿病モデルマウスの肝臓脂肪酸代謝に与える影響. 日本食品科学工学会第 65 回大会、2018.8.22-24、東北大学、宮城 発表予定

招待講演

井手隆. 多価不飽和脂肪酸が肝臓の脂肪酸代謝に与える影響- γ -リノレン酸の作用と動物種による応答性の違い. 第 72 回日本栄養・食糧学会シンポジウム「油脂の健康機能と脂肪酸代謝に関する最近の話題」、2018.5.13、岡山県立大学、岡山 発表予定