

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16383

研究課題名（和文）小腸上皮細胞の脂肪再合成酵素及びイオン輸送体系に着目した脂質異常症発症機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenic mechanism of dyslipidemia by focusing on fat resynthetic enzymes and ion transport systems in small intestinal epithelial cells

研究代表者

田中 早織 (Tanaka, Saori)

大阪医科薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10626807

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、2型糖尿病合併脂質異常症モデルラットを用いて、インスリン療法や食事療法を行い、脂質異常症の改善効果と小腸形態的・機能的变化やトリグリセリド再合成酵素発現との連関を解析した。さらにインスリン抵抗性・高トリグリセリド血症改善効果が期待できる小腸上皮イオン輸送体の発現も解析した。

インスリン療法による血中脂質濃度改善効果には小腸の形態的・機能的变化および脂質再合成酵素発現との連関は見られなかった。食事療法では脂肪および炭水化物摂取制限も実施したが、血中脂質濃度改善効果が有意に認められなかった。現在、食事療法期間を延長して血中脂質濃度改善効果における影響を検討し直している段階である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂質異常症は2型糖尿病に合併して発症することが多く、動脈硬化性疾患の危険因子である。しかしながら、脂質の供給源である食由来脂肪の消化吸收機序から脂質異常症の発症機序を解明する点で、これまでにない画期的なものである。小腸の形態的・機能的变化によるトリグリセリド吸収・再合成経路および小腸上皮イオン輸送体によるインスリン抵抗性・脂肪分解経路の解析により再合成および分解の両面からトリグリセリド血症の病態を解明し、予防法ならびに治療法開発における重要な知見をもたらすものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we analyzed the linkage between the improvement of dyslipidemia and small intestinal morphological and functional changes and triglyceride resynthetic enzyme expression in a rat model of type 2 diabetes mellitus-associated dyslipidemia with insulin and diet therapy. We also analyzed the expression of small intestinal epithelial ion transporters, which are expected to improve insulin resistance and hypertriglyceridemia. The improvement effects of blood lipid concentrations at insulin therapy had no relationship between morphological or functional changes in the small intestine and expression of lipid resynthetic enzymes. Dietary restriction of fat and carbohydrate intake also failed to significantly improve blood lipid concentrations. Furthermore, We are re-evaluating the effect of the diet on the improvement of blood lipid concentrations to extend the duration of the diet.

研究分野：薬物治療

キーワード：2型糖尿病合併脂質異常症 消化管吸収 小腸形態的・機能的变化 トリグリセリド再合成酵素 イオン輸送体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脂質異常症は脳卒中等の動脈硬化性疾患の主要な危険因子であり、2型糖尿病に合併して発症することが多い。近年、糖尿病罹患患者数増加に伴い血糖管理のみならず、脂質異常症の予防・治療対策が重要な問題となっている。しかしながら、脂質異常症の病態研究では内分泌・代謝学からのアプローチが主流であり、供給源である食事由来脂肪の消化吸収機序の研究がほとんどなされておらず、その発症機序は未だ不明な点が多い。

2型糖尿病モデル(OLETF)ラットでは高トリグリセリド血症、¹³C-trioctanoïn 呼気試験による脂肪吸収亢進、小腸全長延長・絨毛増高などの形態的变化(吸収面積の増加)、小腸上皮細胞内のトリグリセリド再合成酵素 MGAT・DGAT の増加を明らかにした。一方で、糖尿病進展・治療過程でのこれらの変化や吸収後のトリグリセリド再合成酵素変動は十分に解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では2型糖尿病病態下および治療過程における脂質異常症(特に高トリグリセリド血症)の発症機序を小腸の形態的・機能的变化によるトリグリセリド吸収・再合成経路および小腸上皮イオン輸送体によるインスリン抵抗性・脂肪分解経路の解析により再合成および分解の両面から解明を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

(1)インスリン療法の効果

2型糖尿病モデル(OLETF)ラットにインスリン療法として皮下埋め込み型浸透圧ポンプを4週間持続投与した。対照としてLETOラットを用い、生理食塩水を充填した浸透圧ポンプを埋め込んだ。終了後に脂肪吸収能、空腹時血糖、総コレステロール、トリグリセリドおよび小腸全長・絨毛高を測定した。また、小腸上皮細胞中のトリグリセリド再合成酵素 MGAT2・DGAT1 を測定し評価した。

(2)食事療法(低脂肪食・高脂肪食)の効果

2型糖尿病モデル(OLETF)ラットと対照(LETO)ラットに、脂質のカロリー比が異なる2種類の食事療法を1ヶ月間実施した。食事療法_高では36週齢(高週齢)から食事療法を開始し、食事療法_低では13週齢(低週齢)から食事療法を開始した。食事療法_高では普通食の脂質カロリー比が11.9%に対して、低脂肪食では脂質カロリー比が7.7%、高脂肪食では脂質カロリー比が31.2%で実施した。食事療法_低では普通食の脂質カロリー比が11.9%に対して、低脂肪食では脂質カロリー比が2.7%、高脂肪食では脂質カロリー比が61.6%で実施した。終了後に脂肪吸収能、空腹時血糖、総コレステロール、トリグリセリドおよび小腸全長・絨毛高を測定した。また、小腸上皮細胞中のトリグリセリド再合成酵素 MGAT2・DGAT1 を測定し評価した。

(3)食品・サプリメント摂取の効果

短鎖脂肪酸含有物質(梅エキス)あるいは酢酸含有物質(黒酢)を通常食に混合し、OLETFラットとLETOラットに13週齢(低週齢)から1ヶ月間、摂取させた。終了後に脂肪吸収能、空腹時血糖、総コレステロール、トリグリセリドおよび小腸全長・絨毛

高を測定した。また、イオン輸送体 SMCT1 を測定し評価した。

4. 研究成果

(1) インスリン療法の効果

インスリン療法により血糖値、トリグリセリド値、総コレステロール値は OLETF 群に比べて有意に減少した。脂肪吸収能に増加が見られ、小腸の形態には有意な可逆的变化が認められなかった。MGAT2、DGAT1 タンパク質発現量の変化は見られなかった。

インスリン療法によりトリグリセリド値および総コレステロール値の血中脂質濃度改善効果には小腸の形態的・機能的変化および脂質再合成酵素発現との関連は見られなかったため、主に代謝機構が関与していると推察された。

(2) 食事療法（低脂肪食・高脂肪食）の効果

食事療法

高脂肪食摂取では血糖値、トリグリセリド値、総コレステロール値が上昇傾向を示した。また脂質再合成酵素である MGAT2 と DGAT1 のタンパク質発現量は有意に増加した。このことから高脂肪食時では脂肪摂取制限が必要であることが示された。一方で低脂肪食摂取では、小腸絨毛高は減少したが、血糖値、トリグリセリド値および総コレステロール値の改善効果は認められなかった。タンパク質発現量（MGAT2・DGAT1）も変化が認められなかった。さらに低脂肪食摂取量の成分内訳では、炭水化物摂取量が多かったため、脂質濃度改善効果には脂肪摂取制限のみでは不十分であり、炭水化物の食事成分制限も必要と推察された。

食事療法

低脂肪食摂取により総コレステロール値が有意に増加する一方で、トリグリセリド値を含む他の項目では変化が認められなかった。このことから、総コレステロール値が有意に増加した原因について解析を行っている最中である。

食事療法 では脂肪だけでなく炭水化物の摂取も制限したが、血中脂質濃度改善効果は不十分であったことから、2 型糖尿病の早期発症段階の時期あるいは食事摂取期間の延長も考慮する必要があると考えている。

(3) 食品・サプリメント摂取の効果

梅食および黒酢食ともに、血糖値、トリグリセリド値および総コレステロール値の改善効果が認められず、イオン輸送体発現との関連も見られなかった。このことから 2 型糖尿病の早期発症段階の時期あるいは食事摂取期間の延長も考慮する必要があると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中早織、松村人志、島本史夫
2. 発表標題 2型糖尿病合併脂質異常症ラットに対する食事療法が小腸の脂肪吸収機能・脂質再合成酵素発現と血中脂質濃度改善に与える影響
3. 学会等名 日本糖尿病・肥満動物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中早織、島本史夫、松村人志
2. 発表標題 高脂肪食および低脂肪食による食事療法が2型糖尿病合併脂質異常症ラットの腸の脂肪吸収機能・脂質再合成酵素発現と血中脂質濃度改善に与える影響
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中早織、近澤有里奈、山副祥太郎、松村人志
2. 発表標題 2型糖尿病発症早期段階のモデルラットに対する低脂肪食摂取による治療効果
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------