

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15481

研究課題名（和文）合成糖摂取により誘導される動脈硬化での脂質代謝の役割の解明

研究課題名（英文）To Elucidate the role of Lipid Metabolism in Arteriosclerosis Induced by Synthetic Sugar Intake

研究代表者

森 健太（MORI, KENTA）

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00813073

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000円

研究成果の概要（和文）：果物由来の果糖(Fru)、工業的に生成される異性化糖(HFCS)、ゼロカロリーの甘味料(ASP)が、通常の糖であるブドウ糖(Glu)と比較してどのような健康被害をもたらすかを、臨床症例に負荷試験を行い検討した。介入前後における抗動脈硬化作用となるHDL機能を検討した結果、Fru群の機能低下が強く、HFCS群、Glu群の順に低下傾向を認めた。さらにHDLの抗動脈硬化作用には、HDLを構成する脂肪酸の種類によってその機能が変化し、 ω -3脂肪酸が抗動脈硬化作用を改善させることも判明した。またHDLの抗動脈硬化作用の変化率と尿酸値には有意な関係があり、HDLと尿酸の代謝酵素が関連する機序が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖の過剰摂取が糖代謝異常などの健康被害を及ぼすことから、摂取カロリー制限のため、甘味が強い果糖を含む合成糖の使用が増加した。その反面、合成糖の健康被害の可能性が報告されているが、動脈硬化への影響やその機序は依然不明な点が多い。果糖を含む合成糖が動脈硬化発症・進展に及ぼす影響を明らかにし、その機序を解明するため、また予防策の検討を含めて研究を行った。その結果、日常摂取する糖のうち、果糖を含む合成糖が動脈硬化発症・進展に及ぼす影響が明らかになった。そして合成糖による健康被害を予防するためには、 ω -3脂肪酸などの栄養素の摂取が有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The health effects of fruit-derived fructose (Fru), industrially produced isomerized sugar (HFCS), and zero-calorie sweetener (ASP) compared to glucose (Glu), a normal sugar, were examined in a loading test in clinical cases. The results of the HDL function before and after the intervention showed a strong decrease in function in the Fru group, followed by the HFCS group, and then the Glu group. Furthermore, it was found that the function of HDL's anti-atherosclerotic effect changed depending on the type of fatty acid constituting HDL, and that ω -3 fatty acids improved the anti-atherosclerotic effect of HDL. In addition, there was a significant relationship between the rate of change in the anti-atherosclerotic effect of HDL and uric acid levels, suggesting a mechanism in which HDL and uric acid metabolizing enzymes are related.

研究分野：食品科学関連

キーワード：異性化糖 コレステロール引き抜き能 コレステロール取り込み脳 HDL 尿酸値

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖の過剰摂取は糖代謝異常などの健康被害を及ぼすことから、摂取カロリー制限を行うため、甘味が強い果糖を含む合成糖の使用が増加した。その後ブドウ糖と比較して果糖を含む合成糖を摂取することが脂肪肝やメタボリック症候群の病態悪化につながると報告されているが、脂質代謝誘導を介する機序の解明は不十分な状態である。そして人の健康被害に直接につながる動脈硬化への影響やその機序は依然不明な点が多い。また危険性をもつ合成糖の種類・容量に対する見解は議論の余地があり、現在は健康被害対策として合成糖の摂取制限などの総合的な判断が出来かねる状態である。そこで本研究では、果糖を含む合成糖が動脈硬化発症・進展に及ぼす影響を明らかにし、その機序を解明する。そして危険性をもつ合成糖の種類・量を明らかにする。さらに合成糖による健康被害を予防する薬剤や栄養素を検討し、動脈硬化予防となり得るかその有用性を検討した。

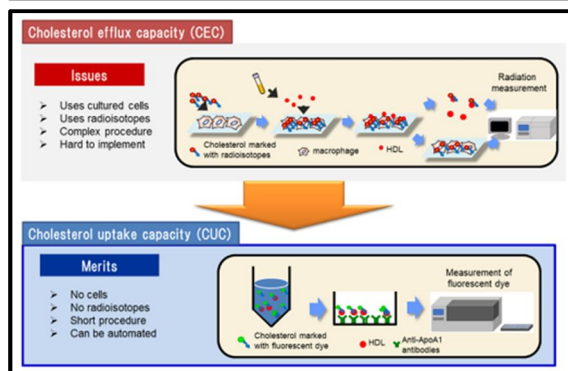
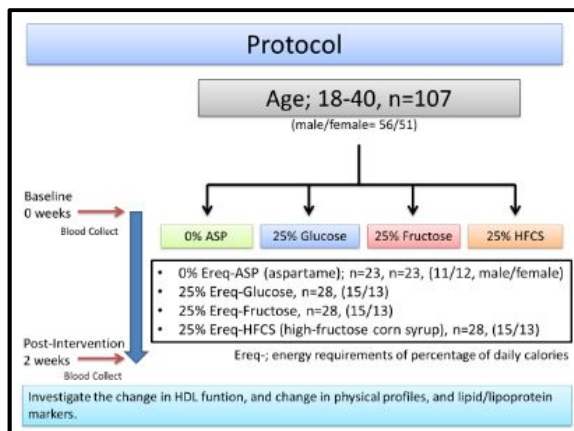
2. 研究の目的

各種の合成糖の過剰摂取が健康被害、特に脂質や糖の代謝異常、脂肪肝、メタボリック症候群、動脈硬化を含むCADの病態の発症・進展に及ぼす影響を明らかにし、その分子機序を解明する。これらの研究成果を統合的に解析することにより、合成糖負荷による健康被害の真実を解明する。そして日常生活において、安全に使用できる合成糖の種類やその使用する容量、条件を明らかにし、同時にどのような食生活習慣が健康被害の予防につながる政策となるかを見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

果物由来の果糖(Fru)、工業的に生成される異性化糖(HFCS)、ゼロカロリーの甘味料(ASP)が、通常の糖であるブドウ糖(Glu)と比較してどのような健康被害をもたらすかを、臨床症例に負荷試験を行い検討した。ブドウ糖(Glu)(28人)、果糖(Fru)(28人)、異性化糖(HFCS)(28人)を用いる3群に加え、ゼロカロリー甘味料(ASP)(23人)を用いるコントロール群を設定した(右図)。

これらの合成糖・甘味料を1日3回飲料に混合し2週間摂取した。介入前後におけるHDL-C、LDL-C、TG、各種アポ蛋白などの脂質プロファイルの変化と介入群の差異を検討した。そして脂肪酸代謝変化、脂質代謝変化、リポ蛋白構成成分の変化、代謝関連ホルモンや種々のバイオマーカーを経時的に測定した。また各種身体的、血液学的パラメーターを測定して介入前後の変化を評価した。特に今回測定したHDL動脈硬化の退縮の機能の一つがHDLのコレステロール引き抜き能(Cholesterol Efflux Capacity: CEC)であり、その機能をハイスループットでオートマチックに測定する系を用いて、HDLのコレステロール取り込み能(Cholesterol Uptake Capacity: CUC)として測定を行った(J Atheroscler Thromb. 2019 Feb 1;26(2):111-120.)。さらにHDL代謝を制御する血管内皮リパーゼ(EL)や、果糖代



謝を制御のするキサンチンオキシダーゼ(XO)の測定を行い、合成糖による脂肪酸代謝異常と関連している可能性を検討した。

4. 研究成果

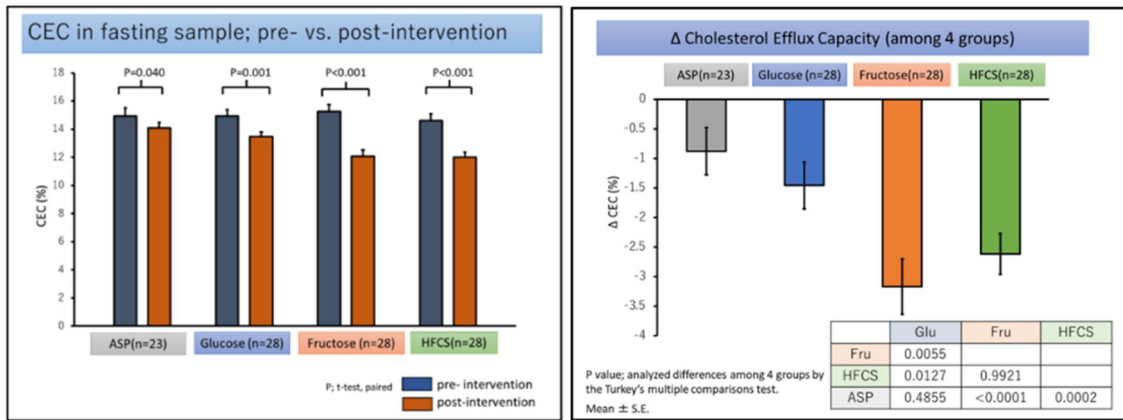
介入を4群：
ブドウ糖
(Glu)(28人)、
果糖(Fru)(28
人)、異性化糖
(HFCS)(28人)、
ゼロカロリー甘
味料(ASP)(23
人)にわけて比
較を行った(右
表)。

		0%ASP (n=23)	25%Glucose (n=28)	25%Fructose (n=28)	25%HFCS (n=28)	Effect of Sugar, p
Body weight, kg	0wk	71.8 ± 2.2	75.5 ± 2.4	75.7 ± 2.4	72.9 ± 2.7	0.05
	2wk	71.7 ± 2.2	76.1 ± 2.5	75.8 ± 2.4	73.7 ± 2.8	
Waist circumference, cm	0wk	75.6 ± 1.3	79.0 ± 1.8	77.5 ± 2.0	77.0 ± 1.9	0.15
	2wk	75.7 ± 1.3	79.6 ± 1.8	78.8 ± 2.0	77.7 ± 1.9	
Fasting total cholesterol, mg/dL	0wk	148.9 ± 5.3	161.9 ± 5.9	150.6 ± 4.7	157.6 ± 6.3	0.0002
	2wk	146.2 ± 4.7	162.3 ± 6.0	159.4 ± 5.3	172.6 ± 6.0	
Fasting LDL cholesterol, mg/dL	0wk	83.8 ± 4.8	92.4 ± 5.7	83.6 ± 4.7	91.4 ± 5.2	<0.0001
	2wk	82.8 ± 4.6	92.3 ± 4.8	95.9 ± 5.4	107.3 ± 6.1	
Fasting HDL cholesterol, mg/dL	0wk	39.4 ± 1.5	45.6 ± 2.8	44.4 ± 1.8	45.6 ± 2.6	0.93
	2wk	39.1 ± 1.8	43.7 ± 2.5	43.2 ± 1.6	44.3 ± 2.3	
Fasting Triglyceride, mg/dL	0wk	100.5 ± 11.0	101.6 ± 8.9	99.3 ± 6.6	107.8 ± 9.5	0.02
	2wk	98.0 ± 10.1	118.2 ± 12.4	104.7 ± 8.1	119.1 ± 10.5	
Fasting Uric Acid, mg/dL	0wk	4.6 ± 0.2	4.8 ± 0.2	4.5 ± 0.2	4.5 ± 0.2	<0.0001
	2wk	4.5 ± 0.2	5.0 ± 0.2	5.1 ± 0.2	5.0 ± 0.2	
Cholesterol efflux capacity, %	0wk	14.9 ± 0.58	14.9 ± 0.44	15.2 ± 0.51	14.6 ± 0.48	<0.0001
	2wk	14.1 ± 0.41	13.5 ± 0.31	12.1 ± 0.45	12.0 ± 0.36	
Cholesterol uptake capacity, (UI)	0wk	96.4 ± 6.9	110.1 ± 8.4	120.4 ± 7.9	115.8 ± 9.3	>0.05
	2wk	89.5 ± 6.3	110.5 ± 8.8	110.5 ± 6.9	104.3 ± 6.7	

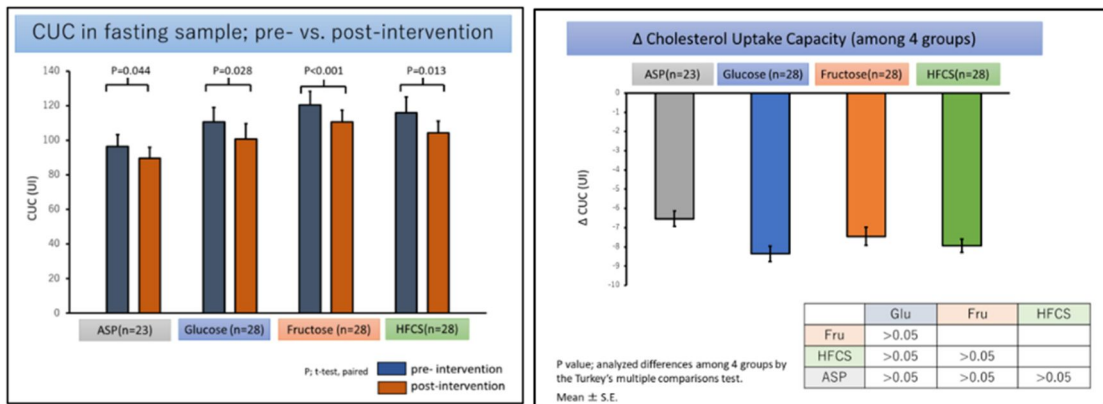
介入前の数値を比較したが、4群間で有意差はなかった。さらに介入前後の、動脈硬化に関連するパラメーターを検討したところ、体重、総コレステロール、LDL-コレステロール、TG、UA に関してはすべての介入群において介入前後において、動脈硬化惹起性へと病態は悪化していることが判明した。ただ、動脈硬化への良い影響があると言われる HDL コレステロールに関しては、有意な変化もなく改善も悪化もしなかった(下表)。

	0%ASP (n=23)	25%Fructose (n=28)	25%HFCS (n=28)	25%Glucose (n=28)	p value
Men/women, n	11/12	15/13	15/13	15/13	0.972
Age, years	25.4 ± 1.3	26.8 ± 1.2	26.8 ± 1.2	26.0 ± 1.1	0.814
BMI, kg/m ²	24.8 ± 0.7	25.4 ± 0.7	24.9 ± 0.8	25.8 ± 0.6	0.717
Body weight, kg	71.8 ± 2.2	75.7 ± 2.4	72.9 ± 2.7	75.5 ± 2.4	0.617
Waist circumferences, cm	75.6 ± 1.3	77.5 ± 2.0	77.0 ± 1.9	79.0 ± 1.8	0.536
Systolic blood pressure, mmHg	112.3 ± 2.5	117.0 ± 1.9	117.1 ± 1.9	118.9 ± 2.2	0.188
Diastolic blood pressure, mmHg	69.2 ± 1.8	71.5 ± 3	72.7 ± 1.4	73.8 ± 1.6	0.197
Fasting total cholesterol, mg/dL	148.9 ± 5.3	150.6 ± 4.7	157.6 ± 6.5	161.9 ± 5.9	0.344
Fasting LDL cholesterol, mg/dL	83.8 ± 4.8	83.6 ± 4.7	91.4 ± 5.2	92.4 ± 5.7	0.458
Fasting apoB, mg/dL	64.8 ± 3.6	69.6 ± 3.5	69.6 ± 3.5	64.1 ± 2.7	0.296
Fasting HDL cholesterol, mg/dL	39.4 ± 1.5	44.4 ± 1.8	45.6 ± 2.6	45.6 ± 2.8	0.225
Fasting apoA-I, mg/dL	108.6 ± 3.6	116.5 ± 3.7	121.8 ± 5.1	117.8 ± 4.6	0.226
Fasting Triglyceride, mg/dL	100.5 ± 11.0	99.3 ± 6.6	107.8 ± 9.5	101.6 ± 8.9	0.907
Fasting Uric Acid, mg/dL	4.6 ± 0.2	4.5 ± 0.2	4.5 ± 0.2	4.8 ± 0.2	0.811
Cholesterol efflux capacity, %	14.9 ± 0.6	15.2 ± 0.5	14.6 ± 0.5	14.9 ± 0.4	0.840
Cholesterol uptake capacity, (UI)	0.39 ± 0.02	0.35 ± 0.01	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.329

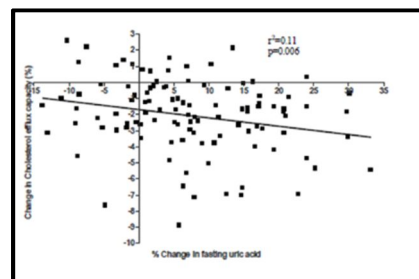
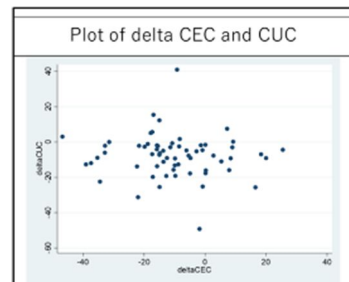
今回注目した HDL 機能評価マーカーの CEC、CUC に関しては、どちらも糖負荷における前後で数値としては悪化する方向へ変化した。更に、一番変化の少ない ASP 群をコントロール群として、ブドウ糖(Glu)、果糖(Fru)、異性化糖(HFCS)を比較すると、総コレステロールと LDL コレステロール、TG において、ASP 群と Fru 群、また ASP 群と HFCS 群において有意な差を認めた。今回注目した CEC に関しては Fru 群で最も低下しており、HFCS 群、Glu 群と続いた(Fru: -3.1 ± 0.5%, HFCS: -2.6 ± 0.3%, Glu: -1.5 ± 0.4%, ASP: -0.9 ± 1.7%)であった(下図)。



さらにハイボリュームにおけるオートマチックなシーケンス機能を用いた HDL のコレステロール取り込み能も評価し、総合的に HDL 機能の動脈硬化抑制作用の変化を評価すると、Fru 群の機能低下が強く、HFCS 群、Glu 群の順に続く傾向を確認できた。しかし統計学的な有意差まで検出するまでには至らなかった(下図)。



このシーケンス機能を用いた測定システムである CUC は、これまでに報告されている HDL 機能の評価方法の CEC と関係性を評価したが、両者には図のように相関性に関しては統計学的有意差を見ることができなかった(右図)。よって、CEC と CUC の評価における動脈硬化退縮機能の判断は、さらなる検討が必要と考えられた。特に今回の測定系においては、サンプルの扱いが非常に重要な影響因子であり、繰り返す凍結融解の処置が、HDL 機能の重要な活性に関するファクターに影響を及ぼしたと考えられる。また、HDL 代謝を制御する血管内皮リパーゼ(EL)や、果糖代謝を制御のするキサンチンオキシダーゼ(XO)の測定を行うも、動脈硬化因子との変動がリンクした結果には至らなかった。当初は有意差をもって HDL 機能評価に HDL 代謝機能の上記 2 項目関連を想定したが、今回の試験では有意な所見を認めることはできなかった。考えられる原因に、EL や XO が関連していない可能性が否めない。XO に関する実測定値は、HDL とは有意な関連はみとめなかったが、すべてのサンプルにおいて、HDL のコレステロール引き抜き能、CEC の低下率と尿酸値の関係をみると $R=-0.27$ で $P=0.006$ と有意な逆相関関係が確認され、尿酸値が HDL の抗動脈硬化作用に関連していることが示唆された(右図)。



また、これまでの当研究室で行った HDL サンプルにて、 ω -3 系の脂肪酸を多く含む HDL の抗動脈硬化作用を有することが判明しており、本研究でも同様の解析を行い、血清中の ω -3 濃度が HDL 機能に影響することは判明した。ただ、HDL や尿酸の代謝酵素の活性測定においては、サンプルの処理や処置が誘引と思われる現象が影響して有効な解析ができず、十分な結果を得ることができなかった。また、COVID-19 における影響が想定外に悪影響をあたえた。そのインパクトは極めて強く海外サンプルのやりとりや、海外共同研究に支障がたため十分な研究成果を得ることができなかった。学会発表においても、共同研究先から発表の許可が得られずにいる(このため学会発表や論文文化への報告が困難な状況に落ちている)。引き続き、当研究を継続し研究成果を発表する所存である。

以下が本研究において、解明しようと試みた項目についての結果である。

- ア) **臨床症例における糖負荷介入試験** 合計 107 人における、4 群での介入試験を行い、糖負荷が動脈硬化を進展することが明確になった。さらに、ブドウ糖、果糖、異性化糖を含むカロリー含有糖が、ゼロカロリー甘味料と比較して有意に、動脈硬化を悪化させるプロファイルに変化したことが判明した。そして、その中でも果糖負荷群がもっとも動脈硬化を悪化させるパターンへと変化することが判明した。
- イ) **HDL の動脈硬化抑制機能変化の検討** 糖負荷介入試験における、動脈硬化惹起性の因子(脂質変化、身体パラメーター変化)は、既報通りであり、動脈硬化退縮機能を有する HDL コレステロール数値は有意な変化はなかったが、HDL 機能である CEC と CUC の評価においては新規性をもって、糖負荷介入における退縮能の悪化を証明できた。とくに CEC においては、ブドウ糖、果糖、異性化糖を含むカロリー含有糖が、ゼロカロリー甘味料と比較して有意に、動脈硬化を悪化させるプロファイルに変化したことを証明することができた。これは、極めて有意義な結果であり今後の研究の発展につながる。
- ウ) **血漿検体を用いた血管内皮細胞機能の検討** 分子機序解明のため、検体を用いて EL 測定を行ったが、脂質プロファイルと平行に変化する結果が得られず、有意な内皮機能変化は捉えられなかった。糖負荷で血管内皮機能は低下することは既報で示されているが、その既知の HDL 関連代謝物質の関与は示唆できなかった。
- エ) **HDL 機能変化の特徴と分子機序の解明** 糖負荷各群における、血清中の ω -3 濃度を測定し、 ω -3 濃度が高いサンプルには機能低下が抑制されることが示唆された。このことは、HDL 機能を規定する因子として HDL 脂肪酸構成がその機能に影響を与えたと考えられた。更に、尿酸値の変化率と HDL 機能の CEC には密なる相関関係が証明された。このことは、果糖負荷における HDL 機能の低下と果糖代謝から尿酸合成経路制御に関する因子が HDL 機能低下の分子機序に関与していると考えられた。

総合的結果

本研究において、日常摂取する糖のうち、果糖を含む合成糖が動脈硬化発症・進展に及ぼす影響が明らかになった。そして新規性をもって HDL 機能という動脈硬化退縮機能にも果糖負荷が悪影響を及ぼしていることが証明された。

そして、合成糖による健康被害を予防するためには、 ω -3 脂肪酸などの栄養素の摂取が有効である可能性が示唆された。

社会的な健康被害として注目すべき項目に「果糖を含む合成糖の摂取」を日常から留意する必要があり、動脈硬化予防には「 ω -3 脂肪酸の摂取を意識した栄養管理」が非常に有効であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------