

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17962

研究課題名(和文) 食事中の脂質源の違いがGIP分泌の差を介して生体内に及ぼす長期的作用の検討

研究課題名(英文) The effects of differences in dietary fat sources of HFD on GIP secretion, fat accumulation, and hepatic steatosis

研究代表者

松永 恵里奈(城尾恵里奈)(Erina, Matsunaga (Joo))

京都大学・医学研究科・特定医療技術職員

研究者番号：40737871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：GIPは食事摂取によって小腸から分泌される消化管ホルモンである。本研究では、主たる油脂源をそれぞれ魚油・ラード・オリーブ油とした3種類の45kcal%脂肪食(魚油・ラード・オリーブ)を用いて、野生型マウス(WT)およびGIP欠損マウス(KO)へ長期負荷を行った。結果、WT-魚油群は他のWT2群に比べ、GIP分泌・体重増加・脂肪肝を抑制していた。K03群は、それぞれ同じ飼料を摂取したWTに比べ有意に体重増加が抑制されていた。一方、肝臓重量はK03群間で有意な差がなかった。以上より、魚油はラードやオリーブ油に比べ脂肪蓄積や脂肪肝を抑制し、その機序の一つとしてGIPの過分泌の抑制の関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、我が国の食生活は安定した食料供給と食の欧米化に伴い脂質摂取量が増加し、生活習慣病は増加の一途を辿っている。今回異なる脂質源で構成された高脂肪食の長期摂取の影響を検討し、魚油の肥満や脂肪肝抑制効果とその機序の1つを明らかにしたことは、食事として魚の摂取することの重要性の提示する根拠の一つとなり、国民の生活習慣病予防のための食生活改善に繋がること期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effects of different types of oil contained in high fat diet (HFD) on Gastric inhibitory polypeptide (GIP) secretion, fat accumulation, and hepatic steatosis. Wild type mice (WT) or GIP-KO mice (KO) were fed 3 different types of 45% kcal fat diets for 17weeks, in which each diet mainly contained Lard (Lard), Fish oil (Fish), or Olive oil (Olive), respectively. As the result, body weight (BW) and GIP secretion were significantly lower in WT-Fish group compared with WT-Lard and WT-Olive group. BW of GIP-KO groups which fed each of three types of diets was significantly suppressed as compare with each WT group which fed same three types of diets. There was no significant difference in liver weight among 3 groups of KO and WT-Fish group. Thus, present study indicated that high fish oil diet can suppress HFD-induced obesity and hepatic steatosis compared with high lard and high olive oil diet, which is partly due to the suppression of GIP hypersecretion.

研究分野：代謝栄養学

キーワード：GIP インクレチン 魚油 肥満 インスリン抵抗性 脂肪肝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病・脂質異常症・高血圧等の生活習慣病の日本及び諸外国の診療ガイドラインにおいて、心血管イベントの予防を目的として n-3 系脂肪酸を多く含む魚の摂取が推奨されているが、根拠となるエビデンスは疫学コホート研究や n-3 系脂肪酸製剤を用いた介入研究が多い。動物実験レベルでも油脂源の違う高脂肪食を負荷すると、魚油を多く含む高脂肪食は他の油脂に比べ、血中脂質プロファイルを改善し、脂肪蓄積が抑制されることが分かっているが、詳細なメカニズムは明らかとなっていない。

本研究代表者はこれまでに、高脂肪食肥満と深く関係する消化管ホルモンである Gastric inhibitory polypeptide (GIP)の分泌様式及び作用機構について研究を行ってきた。GIP は食事摂取によって小腸に存在する腸管内分泌 K 細胞から分泌され、膵細胞上の GIP 受容体(GIPR)に作用してインスリン分泌を促進する。また、GIP は脂肪細胞の GIPR を介し、全身のインスリン抵抗性や脂肪肝を引き起こす。高脂肪食摂取は GIP 分泌を強く刺激し、また高脂肪食肥満状態では恒常的な GIP 分泌の亢進を認める。GIP ヘテロ欠損マウスを用いた実験から、慢性的な GIP の過分泌の抑制は高脂肪食摂取による肥満やインスリン抵抗性を抑制することも明らかにしている。

1988 年の Lardinois CK らのヒトにおける研究から、血漿 GIP レベルは、オリーブ油やコーン油、ココアバターとの摂取に比べ、魚油で分泌が少ないことが報告されている。

そこで今回、摂取する油脂の違いによる生体内での脂肪蓄積や耐糖能への影響の差には GIP 分泌量の差が関与しているのではないかとという着想に至った。

2. 研究の目的

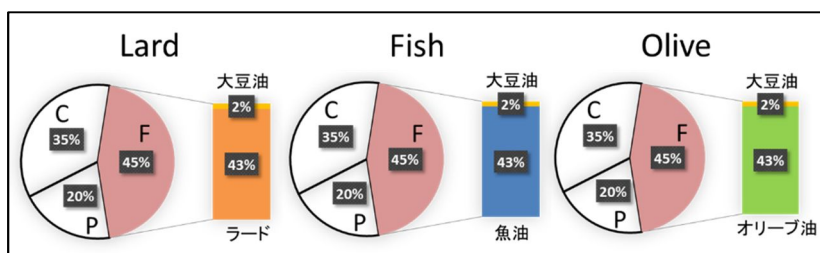
本研究では、食事の油脂源の違いが長期摂食時に生体内に及ぼす肥満や脂肪肝、耐糖能関連の差に、GIP 分泌の差が関与するのかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

油脂源の違う高脂肪食を用いて、C57BL/6 マウス(WT)と GIP 欠損マウス(KO)に長期負荷試験を行った。飼料は、脂質の割合をすべて 45%エネルギー比とし、主たる油脂源をそれぞれラード、魚油、オリーブ油とした 3 種類を用いた(図 1)。

負荷 10 週目に自由摂取下で採血を行い、血糖値、インスリン値、GIP 値を測定した。負荷 14 週目、15 週目にそれぞれインスリン負荷試験(ITT)、経口糖負荷試験(OGTT)を実施した。負荷 17 週目に皮下脂肪、内臓脂肪、肝臓を採取し、それぞれ重量を測定した後、肝臓内中性脂肪(TG)含有量を測定した。また、WT-Lard, WT-Fish, WT-Olive, KO-Lard の内臓脂肪と肝臓から RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を実施した。

図 1



4. 研究成果

食事負荷中の体重を WT の 3 群間で比較すると、WT-Lard > WT-Olive > WT-Fish の順で高く、WT-Fish は有意に WT-Lard や WT-Olive に比べ体重増加を抑制していた。WT3 群と KO3 群を比較した場合、KO3 群は、それぞれ同じ飼料を摂取した WT に比べ、有意に体重増加が抑制されていた。しかし KO3 群間でも、WT3 群間同様の食餌による傾向がみられた(図 2)。

負荷 10 週目の自由摂食下の血糖値は、WT と KO での同じ飼料間での差はなく、WT-Fish と KO-Fish がその他の群に比べ有意に低値であった。インスリン値は、体重差同様の傾向であった。WT 群の GIP 値は、WT-Fish が他の WT2 群に比べて有意に分泌が抑制されていた(図 3)。負荷 15 週目の経口糖負荷試験の血糖値、インスリン値、GIP 値も同様の傾向がみられた(図 5)。

負荷 14 週目のインスリン負荷試験においても、体重差と同じように、WT-Fish と KO-Fish が他に比べ低値であり、KO 群が WT 群より全体的に血糖値が低い傾向にあった(図 4)。

負荷 17 週目の皮下脂肪・内臓脂肪は共に、体重差と同様の差がみられ、KO3 群でも飼料による差がみられた。しかし、肝臓重量においては KO3 群間での飼料による差はみられず、肝臓内 TG 含有量も KO3 群間では有意差がみられなかった(図 6)。

そして、WT-Lard・WT-Fish・WT-Olive・KO-Lard の 4 群の内臓脂肪と肝臓から抽出した RNA を用いてマイクロアレイ解析を行った結果、内臓脂肪に比べ肝臓において、WT-Fish と KO-Lard の

変動遺伝子の発現類似性が高いことが分かった (図7)。

以上より、魚油を多く含む高脂肪食の長期摂取は、ラードやオリーブ油に比べ脂肪蓄積や脂肪肝を抑制し、特に脂肪肝の抑制についてはその機序の一つとして GIP の過分泌の抑制が深く関連することが示唆された。

現在、これまでの成果をまとめ、論文投稿準備中である。

図2

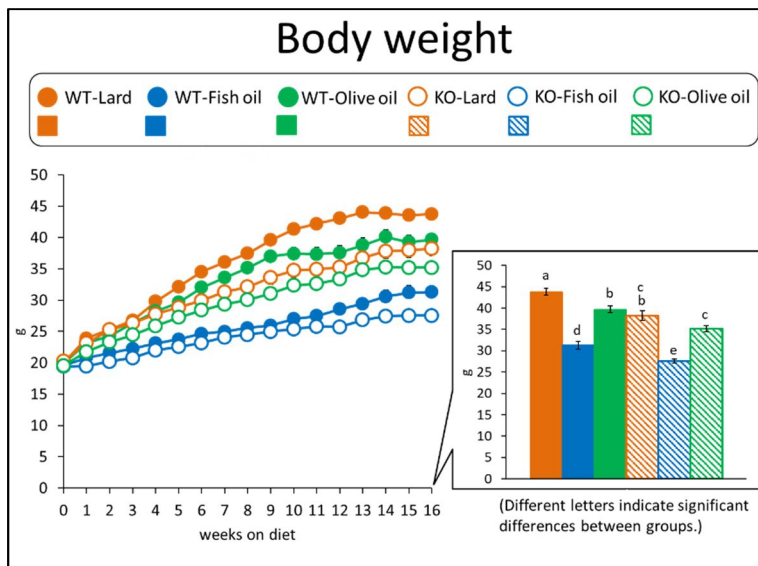


図3

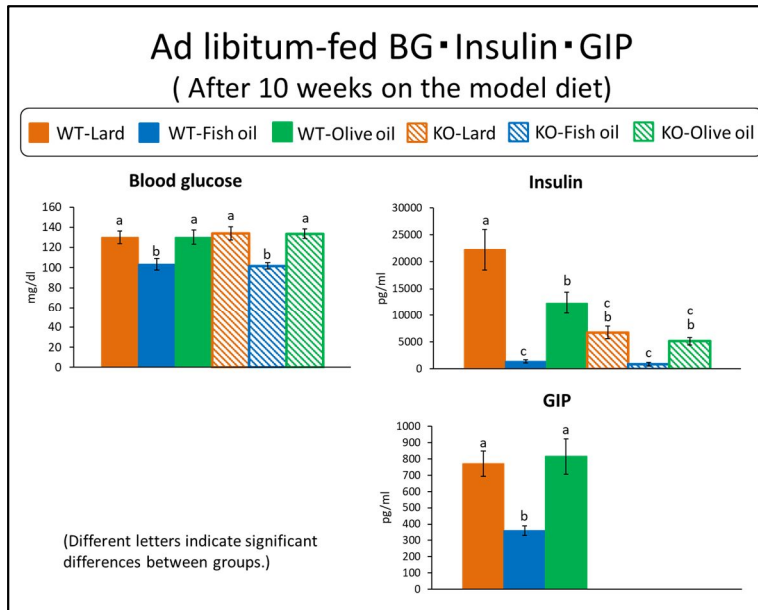


図4

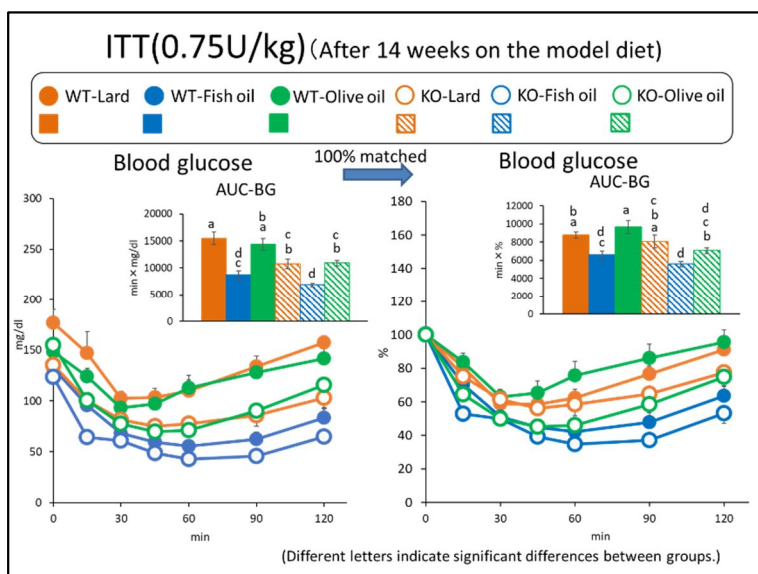


図 5

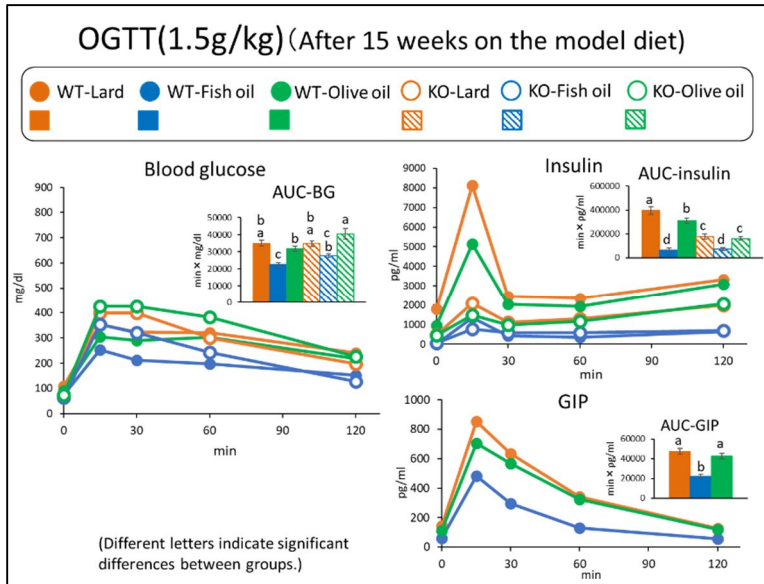


図 6

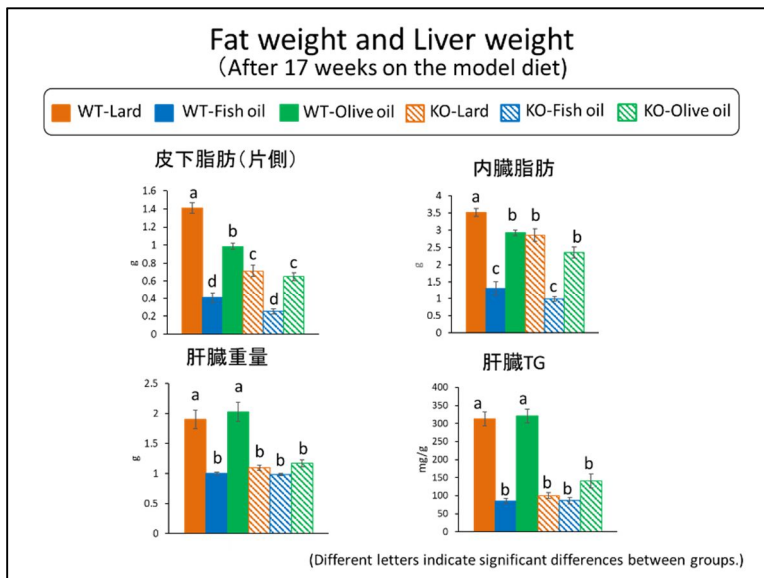
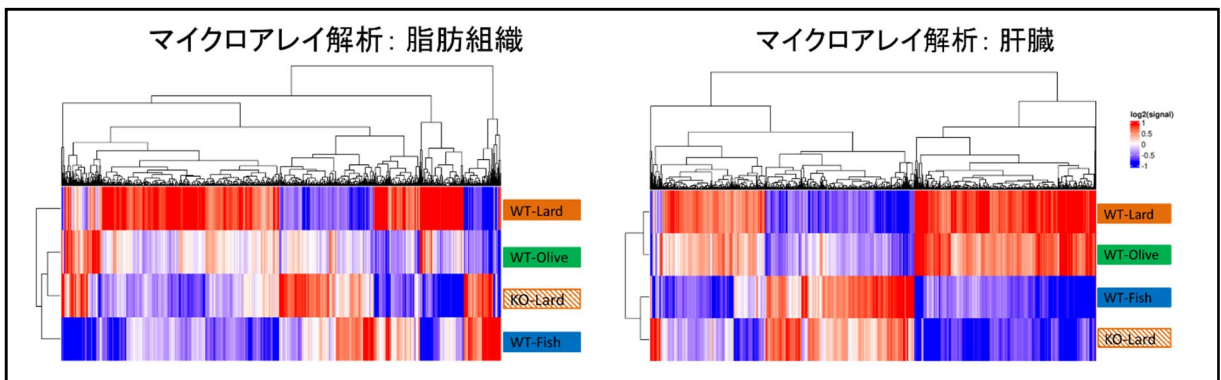


図 7



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
---------	---------