

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K02073

研究課題名（和文）肝臓脂質代謝のエピゲノム制御に着目した果糖誘導性脂肪肝とその予防に関する基盤研究

研究課題名（英文）Research on epigenomic regulation around lipogenic genes in high-fructose-induced fatty liver

研究代表者

島田 昌也（Masaya, Shimada）

岐阜大学・応用生物科学部・准教授

研究者番号：10576755

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）：果糖誘導性の脂肪肝における脂質代謝関連遺伝子gene body上のエピゲノム変動や、果糖誘導性の脂肪肝発症と炎症性サイトカインIL-25との関連性を調べた。果糖誘導性の肝臓脂肪酸合成系の遺伝子発現の増減には、gene bodyにおけるヒストンH3アセチル化ならびに伸長因子CDK9およびRNAP IIの結合の増減が関与することを見出した。また、IL-25の投与は果糖誘導性の脂肪肝を軽減することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、日々の食生活で摂取し得る果糖の過剰摂取が誘導する脂肪肝の発症および予防には、gene bodyにおけるヒストンH3アセチル化やCDK9およびRNAP IIの結合が変動し、また、果糖誘導性の脂肪肝発症には炎症性サイトカインIL-25が関与することを明らかにできた。これらの因子を手掛かりに、食生活レベルにおける果糖誘導性の脂肪肝予防法の糸口を示唆することができた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the epigenomic regulation in high-fructose diet-induced fatty liver, and the relationship between high-fructose diet-induced fatty liver and an inflammatory cytokine, IL-25. We showed that increases/decreases in expression of genes related to fatty acid synthesis are associated with histone H3 acetylation, and CDK9 and RNAP II bindings on the gene bodies in high-fructose diet-induced fatty liver. In addition, we found that treatment with IL-25 alleviates high-fructose diet-induced fatty liver.

研究分野：食品栄養学

キーワード：果糖 脂肪肝 脂肪酸合成 ミオイノシトール 酪酸 アセチル化ヒストンH3 CDK9 RNAP II

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肝細胞に中性脂肪が沈着し肝障害をきたす疾患は脂肪性肝疾患と総称され、一般的には「脂肪肝」と呼ばれている。脂肪肝の発症進展は乱れた食生活・生活習慣（過栄養、偏った食事、運動不足など）と密接に関係し、その主要因は内臓肥満に起因する。これに加え、過剰に摂取した糖質（ブドウ糖、果糖）が小腸から肝臓へ流入し、脂肪肝の発症進展に寄与することも無視できない。特に果糖は肝臓の解糖系の律速酵素ホスホフルクトキナーゼによる作用をバイパスするため、急激な脂肪酸合成ひいては中性脂肪合成・蓄積を誘導する。日常的に果糖は、果物、砂糖や果糖ブドウ糖液（異性化糖）を含んだ飲料などから摂取し得る糖質であり、その過剰摂取は脂肪肝さらには糖尿病や肥満などの代謝性疾患と密接に関連するインスリン抵抗性や慢性的な炎症を惹起する。これまでに代表者は、果糖誘導性の脂肪肝において、慢性的な炎症が起こる前段階で、アレルギーと関連がある Th2 免疫を司る炎症性サイトカイン IL-25 の受容体発現量が著増するという予想外の知見を得ている。

遺伝子の発現制御に着目すると、乱れた食生活・生活習慣に起因する脂肪肝、糖尿病、肥満などの代謝性疾患は、遺伝素因だけでなく、クロマチン上に後天的に付加されるエピゲノム情報 [DNA のメチル化、ヒストン修飾（アセチル化、メチル化など）] の蓄積がその発症進展に深く関係し、食事因子によっても影響を受ける。これまでに代表者は、果糖誘導性の脂肪肝において、脂肪酸合成系遺伝子プロモーター上のヒストンアセチル化が増大することを明らかにしてきた。特に近年では、日々の食生活で摂取する糖質によるエピゲノム制御には、遺伝子プロモーター領域よりもむしろ転写領域（gene body）が重要であることが明らかにされてきている。

したがって、日々の食生活で摂取し得る果糖が誘導する脂肪肝をはじめとした脂質代謝異常やその予防のエピゲノム制御を特に gene body に焦点をあて解明すること、さらには、果糖誘導性の脂肪肝と Th2 免疫に關与する IL-25 との関連性を併せて解明することは、生活科学の観点からも重要な課題である。

### 2. 研究の目的

果糖誘導性の脂肪肝発症および抗脂肪肝食品因子による果糖誘導性の脂肪肝予防において、肝臓の脂質代謝に関連する gene body のエピゲノム情報の変動を動物実験で検証することを目的とした。さらに、炎症性サイトカイン IL-25 と果糖誘導性の脂肪肝発症との関連性を検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

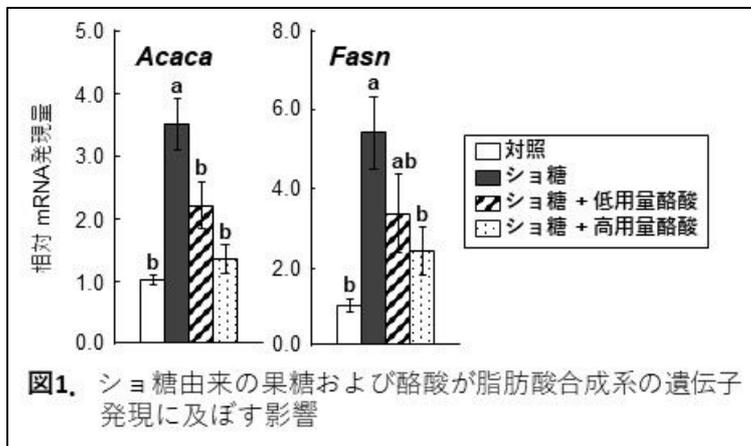
ラットに果糖を豊富に含む食餌（高果糖食）を継続的に与え、また高果糖食と同時に抗脂肪肝食品因子（酪酸、ミオイノシトール）や Th2 型炎症性サイトカインである IL-25 を投与する。採取した肝臓の脂質関連パラメーター、脂質代謝関連遺伝子の特に gene body 周辺におけるエピゲノム情報などを中心に解析を行う。

### 4. 研究成果

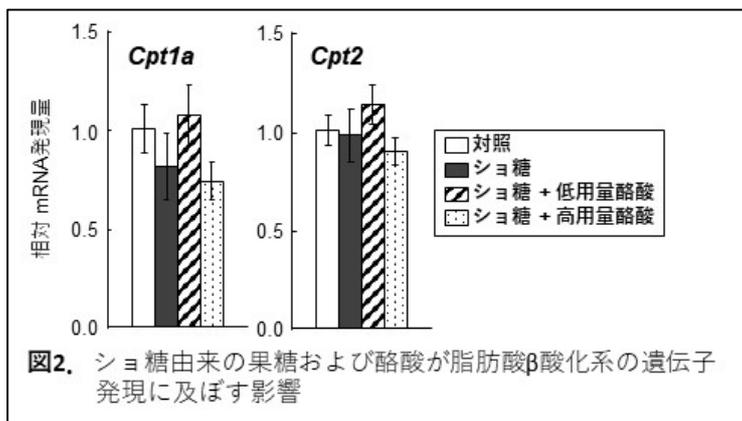
高果糖食を短期的に摂取させた肝臓において、脂肪酸合成系遺伝子（*Acaca*, *Fasn*, *Elovl6* など）の発現量は著増した。さらに、これらの遺伝子発現を誘導する脂肪酸合成系遺伝子の gene body におけるヒストンアセチル化は、ヒストン H4 よりもヒストン H3 が強く関与していた。さらに、伸長因子（BRD4, CDK9, RNAP II）のうち CDK9, RNAP II の結合量が果糖の影響を受けて著増した。これらの増加は抗脂肪肝成分ミオイノシトールを投与することによりキャンセルされた。

このことは、短期的な高果糖食摂取による脂肪肝の発症およびそれが予防される際には、アセチル化ヒストンを認識するプロモドメインタンパク質 BRD4 を介さず gene body のヒストンアセチル化および伸長因子が変動する新たな機構が存在することが示唆された。

果糖（高シヨ糖食由来）と脱アセチル化酵素の阻害剤としても知られている酪酸を同時摂取させた場合において、脂肪酸合成系の遺伝子（*Acaca*, *Fasn* など）およびタンパク質の発現量は著減した（図 1）。

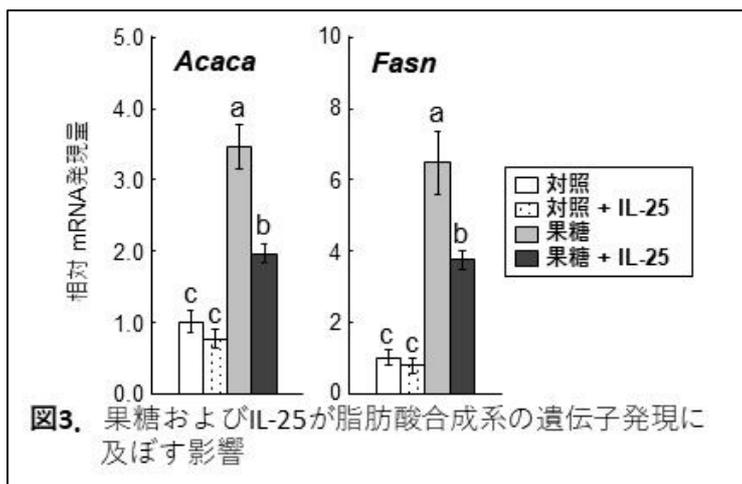


一方，脂肪酸酸化系遺伝子 (*Cpt1a*, *Cpt2* など) の発現量は変動しなかった (図2)。

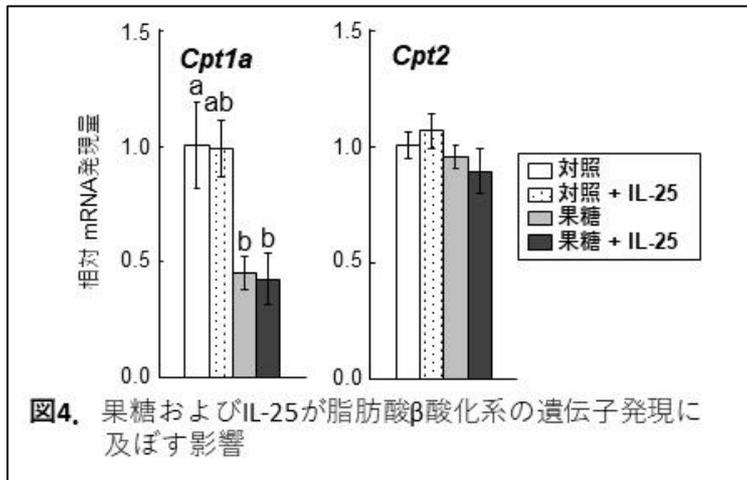


このことは，従来から知られている酪酸の脱アセチル化酵素阻害を介したヒストンアセチル化亢進に伴う酸化系遺伝子の発現上昇ではなく，ヒストンアセチル化抑制を介した脂肪酸合成系遺伝子の発現低下に及ぼすことが示唆され，興味深い知見が得られた。

果糖摂取に加え，Th2 免疫に関する IL-25 の組換えタンパク質を同時に投与した場合において，脂肪酸合成系の遺伝子 (*Acaca*, *Fasn* など) の発現量や酵素タンパク質の活性は著減した (図3)。



一方，脂肪酸酸化系遺伝子 (*Cpt1a*, *Cpt2* など) の発現量は変動しなかった (図4)。



このことは、果糖摂取が誘導する脂肪肝は、発症初期段階から何らかの要因で IL-25 のシグナルが不足し、この不足が付加的に果糖誘導性の脂肪肝発症を増強させることが示唆され、興味深い知見が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimada M, Shirouchi B, Kobayashi Y, Higuchi M, Okumura M, Nakagawa T, Hayakawa T.	4. 巻 72
2. 論文標題 Treatment with interleukin-25 suppresses short-term high-fructose diet-induced hepatic gene expression and activities of fatty acid synthesis enzymes in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Oleo Sci	6. 最初と最後の頁 99-104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5650/jos.ess22266	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Y, Tsutsui S, Yamada C, Kobayashi Y, Nakagawa T, Shimada M.	4. 巻 79
2. 論文標題 Dietary supplementation with sodium butyrate reduces high-sucrose diet-induced hepatic accumulation of triacylglycerols and expression of fatty acid synthesis enzymes in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Oleo Sci	6. 最初と最後の頁 1189-1193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5650/jos.ess22112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 島田 昌也
2. 発表標題 フルクトース誘導性の肝臓脂肪酸合成系を制御する因子に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会中部支部 第192回例会ミニシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島田 昌也
2. 発表標題 短期高フルクトース誘導性の脂肪肝モデルの活用
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原 誠弥, 山田 千尋, 末廣 大樹, 深見 健, 中川 智行, 早川 享志, 島田 昌也
2. 発表標題 高脂肪高シヨ糖食へのマルトピオン酸補充は 肝臓脂肪および内臓脂肪の蓄積を軽減する
3. 学会等名 第76回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田 千尋, 原 誠弥, 末廣 大樹, 中川 智行, 早川 享志, 島田 昌也
2. 発表標題 マルトピオン酸が高脂肪・高シヨ糖食負荷ラットの糖・脂質 代謝に及ぼす影響
3. 学会等名 第79回 日本栄養・食糧学会 中部支部大会
4. 発表年 2021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