

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	楊 揚
論文審査担当者	主 査 山 田 充 彦 副 査 駒 津 光 久・沢 村 達 也
論文題目	Decreased fatty acid $\beta$ -oxidation is the main cause of fatty liver induced by polyunsaturated fatty acid deficiency in mice (多価不飽和脂肪酸欠乏により生じる脂肪肝の主因は脂肪酸 $\beta$ 酸化の低下である)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は必須栄養素であり、その欠乏により脂肪肝が生じることが知られている。このメカニズムは主に肝臓の「脂肪酸合成の増加」と「脂肪酸分解の低下」に起因すると考えられてきた。しかし、その根拠となったげっ歯類を用いた実験には幾つかの問題点がある。例えば、PUFA 欠乏食として長鎖脂肪酸含量が極端に少ない飼料が使われており、PUFA 欠乏と長鎖脂肪酸欠乏の両方の影響が混在している可能性がある。また、PUFA 含有食には魚油など n-3 PUFA を豊富に含む油類が使われており、特定の n-3 PUFA に偏った作用をみている可能性がある。さらに、PUFA 投与量が生理的摂取量に比べて過剰であり、PUFA の生理的な作用を反映していない可能性がある。そこで本研究では、これらの問題点を解決し、PUFA 欠乏により生じる脂肪肝の生理的な発生メカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】PUFA 欠乏食として、長鎖脂肪酸を一般食と同程度含む 14%硬化ヤシ油配合食 (HCO 食) を用いた。この飼料を用いて C57BL6 オスマウスを飼育し、n-3 PUFA と n-6 PUFA の偏りが少ない PUFA 含有油 (亜麻仁油と大豆油の等量混合物; PUFA(+)群)、または、PUFA 非含有油 (ヤシ油; PUFA(-)群) を生理的摂取量 (0.1 mL/mouse/2d) で経口投与した。飼育 2 週後及び 5 週後にマウスを安楽死させ、肝臓と血清を回収し、肝臓及び血清中の脂質含量・血清ケトン体含量・肝臓の脂肪酸代謝関連遺伝子の発現量・肝臓の核内転写因子の DNA 結合能などを調べた。以上の実験結果を PUFA(+)群と PUFA(-)群間で比較し、PUFA 欠乏により生じる脂肪肝が間違いなく「脂肪酸合成の増加」と「脂肪酸分解の低下」の 2 つの変化に起因するか否かを再検証した。</p> <p>【結果と考察】HCO 食飼育により肝臓トリグリセリド含量と血清遊離脂肪酸含量は飼育期間依存的に増加し、PUFA(-)群では、PUFA(+)群に比べて、より顕著な増加がみられた。PUFA(+)群では、肝臓のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 <math>\alpha</math> (PPAR <math>\alpha</math>) の DNA 結合能、PPAR <math>\alpha</math> の主要標的遺伝子の発現量、及び、血清ケトン体含量が増加しており、肝臓において PPAR <math>\alpha</math> 機能が強化され脂肪酸分解が促進していると考えられた。一方、PUFA(-)群では、肝臓 PPAR <math>\alpha</math> の DNA 結合能、PPAR <math>\alpha</math> により強く発現がコントロールされるミトコンドリア脂肪酸 <math>\beta</math> 酸化系遺伝子群の発現量、及び、血清ケトン体含量が、PUFA(+)群に比べて有意に低く、肝臓の PPAR <math>\alpha</math> が十分に機能していないことが示唆された。脂肪酸合成に関連する主要酵素の遺伝子発現量は、PUFA(+)群と PUFA(-)群の間に差はなかった。以上をまとめると、HCO 食負荷によって肝臓への脂肪酸供給が増加した結果、PUFA(+)群では PPAR <math>\alpha</math> 活性を高めて脂肪酸分解を促進させることにより、脂肪酸の過剰供給に対応したと考えられた。一方、PUFA(-)群では、このような PPAR <math>\alpha</math> の対応変化は誘導されなかったため、過剰供給された脂肪酸を十分に分解することができず、脂肪肝に至ったと考えられた。</p>

[結論] PUFA 欠乏により生じる脂肪肝の主因は「脂肪酸分解の低下」であり、これは PPAR $\alpha$  の対応変化が乏しいことに起因することが示唆された。また、生理的摂取レベルの PUFA は、肝臓の PPAR $\alpha$  の対応変化を誘導するために必須であることが示唆された。PUFA 摂取量の減少、及び、それに伴う飽和脂肪酸の摂取量増加は、非アルコール性脂肪性肝疾患の発症・進展に関連することが報告されている。当該疾患患者では肝臓の PPAR $\alpha$  応答性が低下している可能性があり、肝臓 PPAR $\alpha$  機能を高める治療は症状緩和に有用である可能性がある。また、本研究から得られた知見は、PUFA 欠乏が懸念される臨床的状況に取り組む際に有用な情報を提供するものと思われる。