

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11007

研究課題名(和文)フルクトースと脂肪酸の相互作用による代謝変動の解明

研究課題名(英文)Elucidation of metabolic fluctuations due to the interaction between fructose and fatty acids

研究代表者

岸田 邦博(Kishida, Kunihiro)

近畿大学・生物理工学部・准教授

研究者番号：30412703

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：高フルクトース食に含まれる油脂の違いがラットの脂質代謝に与える影響を明らかにした。これまでに報告されてきた「大豆油による血漿コレステロール低下」、「中鎖脂肪酸による体重増加抑制、脂肪増加抑制、血漿中性脂肪の低下」等の作用は、高フルクトース食摂取下では観察されなかった。一方で、「魚油による小腸グルコシダーゼ活性の上昇」、「中鎖脂肪酸による腸間膜脂肪での脂肪酸生成遺伝子の著しい発現上昇」、「魚油による腸間膜脂肪での脂肪分解関連遺伝子の発現低下」などが観察された。これらの結果は、フルクトースと脂肪酸との相互作用の存在を示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

清涼飲料水に多く含まれるフルクトースや動物性油脂などに多く含まれる飽和脂肪酸は、メタボリックシンドロームのリスク因子である。一方、不飽和脂肪酸を多く含む植物性油脂や魚油は健康に良い油として知られている。本研究は、フルクトースとさまざまな油脂を組み合わせる際に生体内で観察される影響を脂質代謝を中心に解析した。その結果、大豆油による血漿コレステロール低下や中鎖脂肪酸による体重増加抑制等の作用は、高フルクトース食下では観察されず、フルクトースと油脂の組み合わせ摂取によって新たな作用が発現する可能性が示唆された。日常的に摂取するこれらの食品成分の作用を明らかにした点に意義があると考えている。

研究成果の概要(英文)：We clarified the effect of differences in fats and oils contained in a high fructose diet on lipid metabolism in rats. The previously reported effects such as "lowering plasma cholesterol by soybean oil", "suppressing weight gain by medium-chain fatty acids, suppressing fat gain, and lowering plasma triglyceride" were not observed under high fructose diet. On the other hand, "increased small intestinal glucosidase activity by fish oil", "significantly increased expression of fatty acid biosynthetic genes in mesenteric fat by medium chain fatty acids", "decreased expression of lipolytic genes in mesenteric fat by fish oil" were observed. These results suggest the existence of an interaction between fructose and fatty acids.

研究分野：栄養生理学

キーワード：フルクトース 脂肪酸 油脂 脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

フルクトース(Fru)は、グルコースと同様に生体内で代謝され、エネルギーとなるが、直接的に血糖値を上昇させないことから、糖尿病患者にとってのすぐれた糖質源として利用されてきた。一方で、Fruは解糖系でのネガティブフィードバック制御がおこなわれるステップをバイパスし、速やかに代謝されることから、脂質合成を亢進させ、脂質異常症、脂肪肝を引き起こすことが知られている。近年、清涼飲料水の摂取とメタボリックシンドローム発症との相関が指摘され、その原因として清涼飲料水からの Fru 過剰摂取が指摘されている。最近、Fruが小腸でグルコースや各種の有機酸に代謝されることが明らかにされ、小腸での代謝許容量を超えた Fru が肝臓へ流入し、インスリン抵抗性や脂質合成の亢進等の代謝異常を引き起こすことが報告されている。この報告によると、小腸での代謝許容量は、ヒトでは一日あたり 3g(オレンジ 1 個あるいは 2 オンス 60 mL の清涼飲料水)であると換算されており、Fru 摂取は、公衆衛生上留意すべき問題と言える。

脂肪酸は、その種類により生体内での生理作用が大きく異なることが知られている。動物性油脂に多く含まれる飽和脂肪酸は、トリグリセリド(TG)やコレステロール(Chol)を上昇させやすく、メタボリックシンドロームのリスク因子のひとつとして認識されている⁶⁾。魚油に特徴的に含まれるドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)等の 3 脂肪酸は、脂肪酸合成の低下や酸化の亢進等を介した TG 低下作用に加え、アラキドン酸カスケードに対する拮抗作用ならびにレゾルビン等の産生により抗炎症作用を呈することが知られている。植物油には、6 脂肪酸であるリノール酸や 9 脂肪酸であるオレイン酸が多く含まれる。リノール酸は Chol 低下作用を有することが知られ、オレイン酸は他の脂肪酸と比較して生理作用は小さく、中立的な脂肪酸であると考えられている。ココナッツや牛乳等に含まれる中鎖脂肪酸(MCFAs)は、代表的なものとしてカプリル酸、カプリン酸がある。MCFAs のみを構成脂肪酸とする TG は、中鎖トリグリセリド(MCTs)とよばれ、消化・吸収が速やかであり、吸収された MCFAs が肝臓で代謝されやすくエネルギーとして利用されやすいことから、古くから医療用として用いられてきた。また、MCFAs が生体内で代謝されやすいことに着目した抗肥満作用に関する研究が数多く実施されている。

2. 研究の目的

上述のように、Fru や各種脂肪酸について、それぞれがもつ生理作用に関する研究は数多くおこなわれてきた。しかし、これらを組み合わせて摂取した場合に生体にみられる影響は明らかではない。これまで、Fru とさまざまな脂肪酸との相互作用について、同じ実験条件下で比較されることはなかったため、我々は Fru とラード、大豆油、魚油または MCTs をラットに給餌して、脂質代謝を中心に生体内での代謝変動を明らかにすべく検討した。

3. 研究の方法

5 週齢の SD) 系の雄性ラットを 1 群 5 匹としてラード食(LD)群、魚油食(FO)群、大豆油食(SO)群、中鎖脂肪酸(MCT)群の 4 群に分けた。それぞれの油脂を 15% (w/w) 含有し、さらに必須脂肪酸の欠乏が起こらないようすべての群に大豆油を 2% (w/w) 含有する高 Fru 食を給餌した。飼料および水は自由摂取とし、室温 20±1℃、午前 8 時から午後 8 時点灯の明暗サイクルの環境下で 4 週間の投与試験を実施した。飼育期間中は体重および摂餌量の測定を毎日行った。投与試験終了後、血糖値、血漿中 Fru、TG および総コレステロール(T-Chol)の測定を行った。また、肝臓を用いて TG および Chol 濃度の測定を行った。内臓脂肪として、副睾丸周囲脂肪、腎周囲脂肪を摘出し重量を測定した。盲腸は、内容物を含んだ重量を測定した。小腸は空腸部位より粘膜を剥離し、 α -グルコシダーゼ活性の測定に用いた。遺伝子発現解析のため、肝臓、空腸、腸間膜脂肪および褐色脂肪は一部を採取した。本研究は、近畿大学動物実験委員会の承認を得て、「近畿大学動物実験規程」に則り実施した。実験データは、LD 群をコントロール群として比較・考察した。

得られたデータは平均値 ± 標準誤差で表し、Tukey 法による多重比較を行った。危険率 5% 未満を有意とした。

4. 研究成果

摂餌量、体重、臓器重量、生化学的パラメーター、 α -グルコシダーゼ活性について表 1 の結果が得られた。内臓脂肪重量、血糖値、血漿中および肝臓中 TG 濃度は、FO 群が低く、高 Fru 食給餌下においても魚油に含まれる DHA や EPA 等の n-3 系脂肪酸の生理作用が反映されたものと考えられた。一方で、SO 群の血漿 Chol 濃度は、LD 群と差はなく、リノール酸による Chol 低下作用は本実験では観察されなかった。この理由については不明であるが、高 Fru 食摂取の影響が考えられるため、今後、高グルコース食等を用いた比較試験を行い、検討する予定である。また、MCTs や MCFAs には体重や脂肪の増加抑制や血漿 TG の低下作用などが知られているが、本試験では、そのような作用は観察されなかった。

表 1 摂餌量、体重、臓器重量、生化学のパラメーター、 α -グルコシダーゼ活性

	LD	FO	SO	MCT
Food intake (g/day)	24.4 ± 0.6	24.6 ± 1.5	24.4 ± 1.2	24.2 ± 1.3
Body weight				
Initial (g)	210 ± 5.1	201 ± 3.1	208 ± 2.7	208 ± 3.8
Final (g)	418 ± 7.3 ^{ab}	384 ± 13 ^a	434 ± 17 ^b	412 ± 10 ^{ab}
Increase (g)	208 ± 6.4	183 ± 11	226 ± 15	204 ± 10
Liver weight (g)	21.9 ± 1.1	19.8 ± 1.1	21.7 ± 1.4	21.8 ± 1.0
Liver weight (g/100g body weight)	5.24 ± 0.25	5.14 ± 0.19	4.99 ± 0.17	5.28 ± 0.12
Visceral fat weight (g)				
Epididymal	8.37 ± 0.71 ^a	4.26 ± 0.25 ^b	9.33 ± 1.3 ^a	6.44 ± 0.58 ^{ab}
Perinephric	10.4 ± 1.2 ^a	3.97 ± 0.22 ^b	12.6 ± 2.2 ^a	8.43 ± 0.87 ^{ab}
Cecum weight with contents (g)	2.50 ± 0.19 ^a	3.30 ± 0.27 ^b	2.51 ± 0.15 ^a	2.31 ± 0.18 ^a
Plasma sugar concentrations (mg/dL)				
Glucose	185 ± 5.9 ^a	163 ± 4.5 ^b	189 ± 5.5 ^a	160 ± 5.7 ^b
Fructose	22.7 ± 3.4	18.4 ± 1.6	19.7 ± 2.7	21.3 ± 4.3
Plasma lipid concentrations (mg/dL)				
Triglyceride	448 ± 61 ^a	88.6 ± 17 ^b	267 ± 34 ^a	383 ± 53 ^a
Cholesterol	66.8 ± 6.5 ^{ab}	44.3 ± 2.0 ^a	73.2 ± 8.6 ^b	62.0 ± 4.3 ^{ab}
Liver lipid concentrations (mg/g Liver)				
Triglyceride	60.7 ± 3.9 ^a	13.9 ± 1.6 ^b	33.7 ± 4.1 ^c	63.6 ± 4.3 ^a
Cholesterol	4.47 ± 0.33 ^a	4.61 ± 0.53 ^a	2.94 ± 0.19 ^b	2.65 ± 0.060 ^b
α -Glucosidase activities (μ moles of substrate hydrolyzed/mg protein/min)				
Maltase	2.43 ± 0.18 ^a	3.20 ± 0.17 ^b	2.88 ± 0.13 ^{ab}	2.58 ± 0.17 ^{ab}
Sucrase	0.985 ± 0.16 ^{ab}	1.39 ± 0.066 ^a	1.24 ± 0.14 ^{ab}	0.856 ± 0.099 ^b
Isomaltase	0.198 ± 0.021	0.246 ± 0.0078	0.222 ± 0.021	0.224 ± 0.0044
Glucoamylase (μ moles of glucose released/mg protein/min)	1.08 ± 0.22	1.35 ± 0.098	1.39 ± 0.19	0.973 ± 0.11

Data are means ± SE (n=5). Different letters indicate statistically significant differences between diets (P < 0.05).

LD, Lard diet; FO, Fish oil diet; SO, Soybean oil diet; MCT, Medium chain triglycerides diet

FO 群では盲腸重量の有意な増加が観察され、これは食餌成分の未消化物の盲腸への流入を示唆するものである。魚油由来の未消化物が盲腸や大腸に到達して腸内細菌に資化された可能性が考えられる。また、FO 群では小腸 α -グルコシダーゼ活性の一部で有意な上昇がみられた。

肝臓での脂質代謝関連遺伝子発現の結果を図 1 に示す。肝臓での脂肪酸生合成に関連する多くの遺伝子 (*Acaca*, *Fasn*, *Scd1*, *Me1*, *G6pd*) の発現量は、FO 群で低く、MCT 群で高かった。また、脂肪酸酸化に関連する遺伝子の多く (*Acadm*, *Acadl*, *Cpt1a*, *Acox1*, *Hsd17b4*) で、FO 群が高い発現量を示した。魚油の摂取は肝臓での脂肪酸生合成を抑制し、脂肪酸酸化を亢進させることが多くの研究で示されており、MCTs の摂取は肝臓での脂肪酸生合成を誘導することが知られている。本研究においても上記の生理作用が発現したものと考えた。

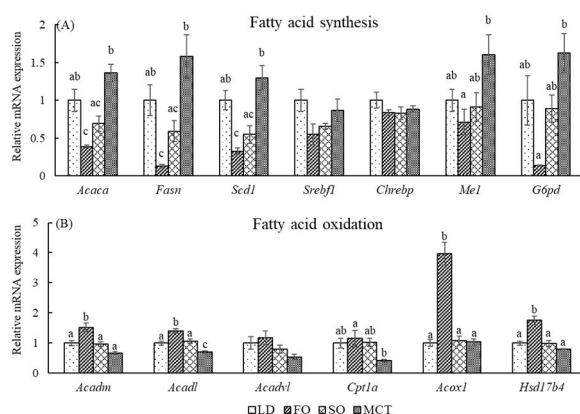


図 1 肝臓での脂質代謝関連遺伝子発現

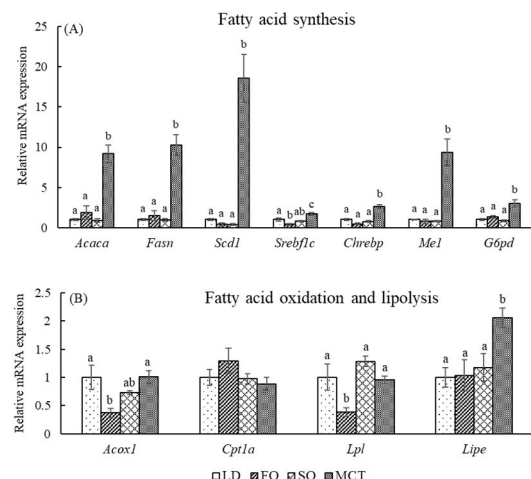


図 2 腸間膜脂肪での脂質代謝関連遺伝子発現

腸間膜脂肪での脂質代謝関連遺伝子発現の結果を図 1 に示す。腸間膜脂肪では、MCT 群が脂肪酸生合成に関する遺伝子の発現量が高く、特に *Acaca*, *Fasn*, *Scd1*, *Me1* は著しく高い値を示した。MCT 群での脂肪酸生合成に関する遺伝子の著しい発現上昇は、高 Fru 食が影響した可能性が考えられることから、さらなる研究が必要である。また、脂肪酸酸化や脂肪分解に関連する

遺伝子の発現は、FO 群の *Acox1* および *Lpl* 発現量が低く、MCT 群の *Lipe* 発現量が高かった。本試験では、腸間膜脂肪重量を測定しておらず、MCT 群の腸間膜脂肪の蓄積については明らかではないが、他の内臓脂肪である副睾丸周囲脂肪および腎周囲脂肪重量は、FO 群が低く、MCT 群は他の 3 群と差は認められなかった。

以上の結果より、高 Fru 食に含まれる油脂の違いがラットの脂質代謝に与える影響を明らかにした。これまでに報告されてきた「大豆油による血漿 Chol 低下」、「MCTs や MCFAs による体重増加抑制、脂肪増加抑制、血漿 TG の低下」等の作用は、本研究の高 Fru 食摂取下では観察されなかった。一方で、「魚油による小腸 α -グルコシダーゼ活性の上昇」、「MCT による腸間膜脂肪での脂肪酸生合成遺伝子の著しい発現上昇」、「魚油による腸間膜脂肪での *Acox1* や *Lpl* の発現低下」などは、今回初めて観察された。これらの結果は、Fru と脂肪酸との相互作用の存在を示している可能性がある。今後、高グルコース食等を対照とした試験をおこない、観察された影響が Fru と脂肪酸との相互作用によるものであるのか、あるいは独立したものであるのかを明らかにする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 岸田邦博	4. 巻 46
2. 論文標題 フルクトースと脂肪酸の相互作用による代謝変動	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 34-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kishida Kunihiro, Martinez Gustavo, Iida Tetsuo, Yamada Takako, Ferraris Ronaldo P., Toyoda Yukiyasu	4. 巻 277
2. 論文標題 d-Allulose is a substrate of glucose transporter type 5 (GLUT5) in the small intestine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 604 ~ 608
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.foodchem.2018.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 岸田邦博	4. 巻 4
2. 論文標題 フルクトースとさまざまな油脂の同時摂取による代謝変動	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 63 ~ 65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 大嶋萌永, 鈴木絵莉花, 井原勇人, 永井宏平, 岸田邦博	4. 巻
2. 論文標題 高フルクトース食に含まれる油脂の違いがラット脂質代謝および 肝臓タンパク質発現プロファイルに与える影響の比較	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本栄養食糧学会誌	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 鈴木絵莉花, 大嶋萌永, 岸田邦博
2. 発表標題 中鎖脂肪酸摂取が脂質代謝および小腸二糖類水解酵素活性に及ぼす影響
3. 学会等名 第58回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大嶋萌永, 鈴木絵莉花, 井原勇人, 永井宏平, 岸田邦博
2. 発表標題 フルクトースと様々な油脂の組み合わせがラット脂質代謝に与える影響
3. 学会等名 第58回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山脇瑛也花, 三澤成葉, 西端智也, 長嶺凜子, 淡路智貴, 大世渡勇紀, 阪上綾花, 岸田邦博, 永井宏平
2. 発表標題 高脂肪食を摂取したマウスの肝臓におけるタンパク質存在量の変化
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2019年大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Arwa P Al-Jawadi, Chirag R. Patel, Reilly J Shiarella, Emmanuellie Romelus, Madelyn Auvinen, Sarah C Pearce, Kunihiro Kishida, Shiyun Yu, Nan Gao, Ronaldo P Ferraris
2. 発表標題 Metabolism-dependent Induction by Fructose of Lipogenic Gene Expression Occurs in Mouse Enterocytes And Not in Other Cell Types
3. 学会等名 Experimental Biology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kishida, T. Iida, T. Yamada, R.P. Ferraris, Y. Toyoda.
2. 発表標題 Intestinal D-allulose transport is likely mediated by glucose transporter type 5 (GLUT5)
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸田邦博, 飯田哲郎, 山田貴子, RONALDO Ferraris, 豊田行康
2. 発表標題 D-ブシコースは消化管のGLUT5を介して吸収される
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 OTA S., YAMAWAKI S., NISHIBATA T., AWAJI T., OSEDO Y., SAKAUE A., KISHIDA K., NAGAI K.
2. 発表標題 Comprehensive quantification of liver proteins in the high-fat induced-obese mouse using a SWATH acquisition method-Toward elucidation of molecular mechanism of functional food substances-
3. 学会等名 Mass Spectrometry and Proteomics 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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
研究 分担 者	井原 勇人 (Ihara Hayato) (00223298)	和歌山県立医科大学・共同利用施設・准教授 (24701)	

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