

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	木村 梨乃
論文題目	Studies on the attenuation effects of intestinal PPAR α activation on postprandial hyperlipidemia (小腸上皮組織におけるPPAR α 活性化が食後高脂血症の改善に及ぼす影響に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>現在、肥満に伴う脂質異常症の世界的な蔓延が深刻な問題となっている。食生活の欧米化による高脂肪食の摂取により惹起される食後高脂血症は、脂質異常症の一種であり、臨床試験により動脈硬化との関連が指摘されている。この食後高脂血症に対して、食品成分の代謝に深く関与する小腸に注目し、アプローチすることは非常に重要であると考えられる。しかしながら、これまでに小腸での脂質代謝と食後高脂血症の関係についての詳細な検討はなされていなかった。また、小腸上皮細胞には、生体における脂質代謝を制御する重要な因子であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体α (peroxisome proliferator-activated receptorα: PPARα)が発現しているが、それが小腸上皮細胞での脂質代謝に及ぼす影響についても明らかではなかった。そこで、本研究では、小腸上皮細胞におけるPPARα活性化が小腸上皮細胞での脂質代謝及び食後高脂血症に及ぼす影響について検討した。</p> <p>第1章では、PPARαの活性化が、小腸上皮細胞での脂質代謝及び食後高脂血症に及ぼす影響について検討を行った。まず、in vitroでの検討を行うために、小腸上皮細胞のモデルであるCaco-2細胞を用い、PPARαのリガンドであるBezafibrateを添加した。その結果、脂肪酸酸化関連酵素の遺伝子発現及び脂肪酸酸化活性が上昇し、triglyceride (TG)及びapolipoprotein B (apoB)の分泌量が低下した。これらの結果より、PPARαの活性化は脂肪酸酸化を亢進し、脂質の分泌を低下させることが示唆された。次にin vivoで検討を行うため、C57BL/6マウスにBezafibrateを含有する高脂肪食を一週間摂食させた。その結果、Bezafibrate摂食マウスの小腸上皮細胞において脂肪酸酸化活性が亢進した。さらに、食後を模倣するためにオリーブオイル負荷試験を行うと、オリーブオイル負荷後の血中TG値はBezafibrate摂食マウスで有意に低下した。また、これらの作用はPPARα欠損マウスでは消失した。</p> <p>以上の結果より、小腸上皮細胞におけるPPARαの活性化は脂肪酸酸化を亢進し、小腸上皮細胞からの脂質分泌を低下させ、食後高脂血症を改善することが示唆された。</p> <p>第2章では、重篤な食後高脂血症を併発することが報告されている肥満病態時において、PPARα活性化が小腸上皮細胞での脂肪酸酸化及び食後高脂血症に及ぼす影響について検討を行った。肥満糖尿病モデルマウスのKKAyマウスに、Bezafibrateを含有する高脂肪食を一週間摂食させた。その結果、Bezafibrate摂食マウスでは、小腸上部の上皮細胞における脂肪酸酸化関連酵素の遺伝子発現及び脂肪酸酸化活性が亢進し、さらにオリーブオイル負荷後の血中TG値は有意に低下した。</p> <p>これらの結果より、肥満病態時においても小腸上部の上皮細胞でのPPARα活性化は食後高脂血症を改善することが示唆された。</p> <p>第3章では、食品成分であるドコサヘキサエン酸(DHA)が、PPARα活性化を介して小腸上皮細胞における脂肪酸酸化及び食後高脂血症に及ぼす影響について検討を行</p>			

った。魚類に多く含まれるDHAは、様々な生理作用を持っており、主に血中脂質量を低下させることが知られている。そこで、DHAの小腸上皮細胞におけるPPAR α 活性化能について検討したところ、DHAは非常に高いPPAR α 活性化能を持つことが示唆された。次に、DHAが小腸上皮細胞での脂質代謝及び食後高脂血症に及ぼす影響について、まずin vitroで検討を行うため、Caco-2細胞にDHAを添加した。その結果、脂肪酸酸化関連酵素の遺伝子の発現と脂肪酸酸化の活性が上昇し、triacylglyceride (TG)及びapolipoprotein B (apoB)の分泌量が低下した。これらの結果より、DHAはCaco-2細胞で脂肪酸酸化を亢進し、脂質の分泌を低下させることが示唆された。次に、in vivoで検討を行うため、C57BL/6マウスにDHAを含有する高脂肪食を一週間摂食させた。その結果、DHA摂食マウスの小腸上皮細胞において脂肪酸酸化関連酵素の遺伝子発現及び脂肪酸酸化活性が亢進した。しかしながら、肝臓では脂肪酸酸化の亢進は認められなかった。さらに、DHA摂食マウスにおいてオリーブオイル負荷後の血中TG及びapoB値は有意に低下した。この時、DHA摂食により小腸上皮細胞中のTG蓄積量の増加は見られなかった。また、糞中への脂質の排出量には両群間で差は認められなかった。さらに、血中での脂質分解を担うリポプロテインリパーゼの阻害剤投与後のオリーブオイル負荷試験においてもDHA摂食マウスでは血中TG値は有意に低下した。これらの作用はPPAR α 欠損マウスでは消失した。

以上の結果から、DHAは小腸上皮細胞においてPPAR α の活性化を介して脂肪酸酸化を亢進することで、小腸上皮細胞からの脂質分泌を低下させて食後高脂血症を改善する、有効な食品成分であることが示唆された。

本研究より、小腸上皮細胞でのPPAR α 活性化は、食後高脂血症の予防・改善の新たなターゲットとなり、また小腸上皮細胞でPPAR α を活性化する食品成分の摂取は、食後高脂血症の予防・改善に有効であることが示唆された。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

食生活の欧米化による高脂肪食の摂取により惹起される食後高脂血症は、動脈硬化との関連が指摘されているが、現在治療法や具体的な治療標的は確立されていない。この食後高脂血症に対して、食後の脂質代謝に深く関与する小腸に着目することは重要である。しかしながら、小腸での脂質代謝と食後高脂血症に関する詳細な検討はなされていなかった。本論文は、これらの関係を解明するために、脂質代謝を制御するPPAR α の小腸上皮細胞における活性化が小腸上皮細胞での脂質代謝と食後高脂血症に及ぼす影響について検討を行ったもので、評価すべき点は以下の通りである。

1. 小腸上皮細胞におけるPPAR α の活性化は脂肪酸酸化を亢進し、小腸上皮細胞からの脂質分泌を低下させ、食後高脂血症を改善することを見出した。
2. 肥満病態時においても小腸上皮細胞でのPPAR α 活性化は小腸上部での脂肪酸酸化を亢進し、食後高脂血症を改善することを示した。
3. DHAは小腸上皮細胞においてPPAR α 活性化を介して脂肪酸酸化を亢進し、小腸上皮細胞からの脂質分泌を低下させ、食後高脂血症を改善する有用な食品成分であることを見出した。

以上のように本論文は、小腸上皮細胞におけるPPAR α 活性化が生理的条件下及び肥満病態時において食後高脂血症を改善するとともに、薬剤のみならず食品成分であるDHAの摂取によっても、PPAR α 活性化を介した脂肪酸酸化の亢進により、小腸上皮細胞からの脂質分泌が低下し、食後高脂血症を改善することを見出したものであり、食品機能学、栄養化学、食品健康科学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成26年 1月 9日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から3ヶ月以内）