

氏 名	むろ た か え こ 室 田 佳 恵 子
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	論 農 博 第 2390 号
学位授与の日付	平 成 13 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	INHIBITION OF DIETARY FATTY ACID ABSORPTION BY EXOGENOUS FATTY ACID DERIVATIVES IN THE SMALL INTESTINE (脂肪酸誘導体による食事由来脂肪酸の腸管吸収阻害)
論文調査委員	(主 査) 教 授 伏 木 亨 教 授 小 川 正 教 授 井 上 國 世

論 文 内 容 の 要 旨

脂肪の過剰摂取は肥満や生活習慣病の発症の原因の1つであり、脂質の吸収を適正に制御することに関心が集まっている。長鎖脂肪酸は細胞膜と強い親和性をもつため、細胞には単純拡散で取り込まれると考えられてきた。しかし、近年では輸送担体を介した細胞への流入経路が存在することが明らかになりつつある。これが事実ならば、構造の類似した分子により脂肪酸の吸収が拮抗的に阻害される可能性がある。本研究では脂肪酸の吸収を制御する目的で、脂肪酸の吸収に輸送担体が関与する可能性を検討するとともに、種々の脂肪酸類縁体が長鎖脂肪酸の吸収に与える影響を実験動物および培養細胞を用いて検討したものであり、その結果は以下のように要約される。

1. ラットの十二指腸にオレイン酸をタウロコール酸ミセルの形態で投与し、非吸収性で構造の類似した分子であるオレイルアルコールを同時に投与すると、リンパ液中に現れるトリグリセリド量およびオレイン酸量が有意に減少することを明らかにした。また、オレイン酸およびオレイルアルコールを経口的に胃内投与し、腸管内および消化管粘膜に残存したオレイン酸を測定したところ、消化管内に残存するオレイン酸はオレイルアルコールの同時投与により有意に増加した。

2. オレイルアルコール添加食を20日間与えたラットでは糞中に排泄される脂質が有意に増加した。さらに、体脂肪組織の重量が有意に減少することを見出した。これらの結果は、オレイルアルコールがラット消化管での長鎖脂肪酸の吸収を阻害することを示唆するものである。

3. オレイルアルコールをはじめとする脂肪酸類縁体による脂肪酸吸収阻害のメカニズムを、ラットの正常小腸上皮細胞株である IEC-6 を用いた *in vitro* 系を用いてさらに検討した。IEC-6 細胞への放射性標識オレイン酸の取り込みは、非標識オレイン酸、リノール酸やオレイルアルコールのほかオレイン酸メチルエステルやオレイン酸アミドなどオレイン酸と同じ長さの炭素鎖をもつ種々の類縁体によって有意に阻害された。さらに飽和炭素鎖を持つ種々のアルコールで検討した結果、取り込み阻害効果は炭素数12以上の炭素鎖を持つ分子で観察され、特に炭素数16以上の炭素鎖を持つ分子で顕著であった。一方、短鎖脂肪酸や側鎖にカルボキシル基を持つアミノ酸であるグルタミン酸の共存では取り込み阻害効果がほとんど観察されなかった。ラットの腸管と同様に IEC-6 細胞においても長鎖脂肪酸の吸収上皮細胞への取り込み阻害には長い炭素鎖を持つ脂肪酸類縁体が有効であることを示唆した。

4. 各種のグリセロールエステルがオレイン酸の IEC-6 細胞への取り込みに与える影響を検討し、オレイン酸のモノグリセリドに取り込み抑制作用があることを示した。中鎖脂肪酸であるカプリル酸のモノグリセリドは取り込みを抑制せず、脂肪酸の鎖長が影響していることが示された。また特に2-モノグリセリドに顕著な取り込み抑制が観察されたことから、小腸腸管内では食事性脂肪の主要な2つの消化産物である長鎖脂肪酸と2-モノグリセリドが脂肪の吸収に影響を及ぼしている可能性を示唆した。

5. IEC-6 細胞へのオレイン酸の取り込みが濃度依存的に飽和すること、また小腸における脂肪酸の膜局在性輸送担体と考えられている脂肪酸結合タンパク質である FAT および FATP4 の mRNA がともに発現していることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

脂肪の腸管吸収を制御することが可能になれば、肥満や生活習慣病の予防に寄与できると思われる。これまで、食品中の脂肪は単純拡散で腸管に取り込まれると考えられてきたが、輸送担体を介した経路が存在することを示唆する報告もあり明らかではない点が多い。

本研究では長鎖脂肪酸の吸収を制御する目的で、実験動物および培養細胞を用いて脂肪の吸収機構を検討したものであり、評価できる点は次の通りである。

1. リンパ管にカニューレを装着した無麻酔のラットを用い、オレイン酸と同時に投与したオレイルアルコールが、オレイン酸の腸管吸収を阻害した結果、リンパ液中に現れるトリグリセリド量およびオレイン酸量が有意に減少することを見出した。さらに、オレイルアルコールは消化管内に残存するオレイン酸量を有意に増加させることを示した。

2. オレイルアルコール添加食を与えたラットでは、糞中に排泄される脂質が有意に増加することを示した。さらに、このような食餌を長期間与えたラットでは脂肪組織の重量が有意に減少することを見出し、オレイルアルコールがラット消化管での長鎖脂肪酸の吸収を阻害することを長期の実験でも明らかにした。

3. ラットの正常小腸上皮細胞株である IEC-6 を用いてオレイルアルコールをはじめとする脂肪酸類縁体による脂肪酸吸収阻害のメカニズムを、*in vitro* 系においてさらに詳細に検討した。IEC-6 細胞における放射性標識オレイン酸の取り込みは、オレイルアルコールのほかオレイン酸のメチルエステルやアミドなどオレイン酸と同じ炭素鎖長をもつ、種々の類縁体によって有意に阻害された。取り込み阻害効果は炭素数12以上の炭素鎖長を持つ分子で有意であり、特に炭素数16以上の炭素鎖長を持つ分子で顕著であった。これらのことから、長鎖脂肪酸の吸収上皮細胞への取り込み阻害には、主に長い炭素鎖を持つ分子が重要な役割を果たしていることを示唆した。

4. 脂肪酸のみならず脂肪酸のグリセロールエステルをも検討し、オレイン酸のモノグリセリドに長鎖脂肪酸取り込み抑制作用があることを示した。2-モノグリセリドに顕著な取り込み抑制が観察されたのに対し1-モノグリセリドにはそのような作用がなかった。膵臓リパーゼの作用部位は通常トリグリセリドの1-, 3-位のみであり、消化管には主に2-モノグリセリドのみが現れ1-モノグリセリドはほとんど無い。本研究で明らかになった長鎖脂肪酸の吸収に対する2-モノグリセリドの特異的な作用は生理的な点からも興味深い。

5. IEC-6 細胞へのオレイン酸の取り込みが濃度依存的に飽和すること、脂肪酸の膜局在性輸送担体の候補と考えられている FAT および FATP4 の mRNA が発現していることを明らかにした。これらの脂肪酸輸送担体が脂肪の吸収に関与している可能性が示唆された。

以上のように本論文は、小腸における長鎖脂肪酸の吸収は長い炭素鎖を持つ分子により抑制され、この阻害機構の少なくとも一部には脂肪酸の膜局在性輸送担体が関与していることを示唆しており、栄養化学、栄養生理学、食品健康科学に寄与するところが多い。

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13年6月25日、論文なら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）の学徒を授与される学力が十分あるものと認めた。