

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	丸 山 世 倫
論文題目	Elucidation of the regulatory mechanism of medium-chain triglycerides (MCTs) intake and the physiological impact of hepatic MCT metabolism (中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCTs) 摂取調節機構および肝MCT代謝の生理学的影響の解明)		
(論文内容の要旨)			
肥満は世界的な健康課題であり、その主な原因の一つに脂質の過剰摂取が挙げられる。食事性脂質のうち、長鎖脂肪酸トリグリセリド (LCT) が肥満を誘発する一方、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) は抗肥満効果を示す。しかしながら、MCT摂取を制御する生理学的機序は未解明であった。MCTを構成する中鎖脂肪酸 (MCFA) は、LCTの構成要素である長鎖脂肪酸とは異なり、毛細血管から門脈を経て速やかに肝臓へ運ばれ、迅速にβ酸化される。このMCFAに特有の吸収代謝特性に基づいて本論文では、「MCT摂取に伴い、肝臓でのMCFAのβ酸化がMCT摂取を伝達する液性の臓器連関シグナル (シグナルX) を産生し、脳に作用してMCTへの嗜好性を制御する」という仮説を立て、本仮説の実態解明と生理学的意義の検討を目的としている。			
第 1 章 MCT特異的な食欲は肝臓における中鎖脂肪酸のβ酸化によって調節される			
第 1 章では、仮説を検証するために、MCFAの主な代謝臓器である肝臓に着目し、MCFAのβ酸化に必須の酵素である中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) を肝臓特異的に欠損させたマウス (MCAD^{L/-}) を作製した。まず、MCT摂取時に肝臓でMCFAを代謝できないMCAD^{L/-}マウスにおける油溶液の嗜好性を2瓶選択試験により評価した。MCT溶液には、オクタン酸 (C8) から構成されるトリグリセリドであるC8-TG、またはデカン酸 (C10) から構成されるトリグリセリドであるC10-TGを用いた。LCT溶液にはコーン油またはラード油を用いた。MCAD^{L/-}マウスの油溶液嗜好性はコントロールマウスと比較して、LCTに対しては差がなく、MCTに対してのみ有意に低かった。続いて、MCAD^{L/-}マウスにおけるMCT嗜好性の低下に対して、味覚的な「おいしさ」と摂取後の「代謝効果」のどちらが重要であるかを解明するために、リック解析を行った。リック解析の結果、MCAD^{L/-}マウスではMCTおよびLCT溶液のいずれに対しても味覚的な「おいしさ」にはコントロールマウスと差がなかった。一方で、「代謝効果」としての食欲を比べると、MCAD^{L/-}マウスではMCT溶液に対する食欲のみが低下しており、LCT溶液に対する食欲はコントロールマウスと差がなかった。これらの結果より、肝臓におけるMCFA代謝はLCTに対する食欲ではなく、MCT特異的な食欲を制御することが示された。 視床下部は食欲調節の中枢であり、視床下部神経ペプチドの一部は栄養素特異的に嗜好性を制御することが知られている。そこで、特に脂質摂取を制御することが報告されている視床下部神経ペプチドであるGalanin、Pyroglutamylated RFamide peptide (QRFP)、Neuromedin U (NMU) の各マウスにおけるmRNA発現を、水または各種油 (C8-TG、C10-TG、コーン油、ラード油) の胃内投与後2時間において評価した。その結果、コントロールマウスではC8-TG負荷後に視床下部Galaninの発現が有意に増加した。一方で、MCAD^{L/-}マウスではこの反応が消失した。これらの結果より、MCTに対する特有の食欲の調節に視床下部Galaninの関与が示唆された。			
第 2 章 肝臓における中鎖脂肪酸 β 酸化の欠損は脂質嗜好性を変化させ、脂肪肝および耐糖能異常を誘導する			
第 2 章では、MCT特異的な食欲制御の健康に対する生理学的意義を検討するために、30 kcal%のMCT食とLCT食を自由に選んで摂取できる条件下で、コントロールマ			

ウスおよびMCAD^{L/-}マウスを12週間飼育した。

その結果、MCAD^{L/-}マウスは、コントロールマウスと比較して総摂取カロリー量に差がないにもかかわらず、MCT食の摂取量が少なく、LCT食の摂取量が多かった。そのため、各週におけるMCT食への嗜好性もMCAD^{L/-}マウスにおいて有意に低かった。また、コントロールマウスと比較してMCAD^{L/-}マウスの肝臓では、トリグリセリドとコレステロール量が有意に多かった。次に、MCAD^{L/-}マウスの脂肪組織（褐色脂肪組織、精巣周囲白色脂肪組織）では、脂肪滴の肥大化と炎症マーカーの遺伝子発現が増加していた。さらに、インスリン負荷試験およびグルコース負荷試験の結果、コントロールマウスと比較してMCAD^{L/-}マウスの血糖値および曲線下面積は有意に高かった。これらの結果より、MCAD^{L/-}マウスではMCT摂取比率が減少し、LCT摂取量が増加したことにより、脂肪肝および耐糖能異常を呈したことが示唆された。以上より、肝臓のMCFA代謝は健康的な脂質摂取バランスを維持し、代謝性疾患を予防する上で重要であることが示された。

第3章 シグナルXの同定とその生理機能の解析

第3章では、MCT摂取を脳へと伝達する液性因子（シグナルX）の同定および機能解析を試みた。そこで、シグナルXを同定するために肝細胞と視床下部神経細胞株から成る *in vitro*探索系を構築した。初代肝細胞へのMCFA添加後の培養上清中に、タンパク質性のシグナルX活性が存在することを確認し、活性フラクションのプロテオーム解析および各種のスクリーニングにより、シグナルXを同定した。

MCAD^{L/-}マウス由来の初代肝細胞では、MCFA添加後の培養上清中へのシグナルX分泌が起きず、MCAD^{L/-}マウスではMCT負荷後に血中シグナルXが増加しなかった。また、初代肝細胞に対するMCAD阻害剤、もしくは電子伝達系の阻害剤添加によるATP産生阻害時においても、培養上清中へのシグナルXの分泌誘導が消失した。さらに、肝臓特異的にシグナルX発現を操作すると、MCT嗜好性が変化することを見出した。以上より、シグナルXがMCT嗜好性を制御する責任分子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。

(論文審査の結果の要旨)

中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) は抗肥満効果をもつが、その摂取制御機構は未解明である。また、当該機序の存在とその生理学的意義、および、当該機序を担う責任分子は未解明である。本論文では、「肝臓での中鎖脂肪酸 (MCFA) 代謝が脳へ情報を伝達し、MCT特異的な食欲を制御する」という仮説の実証を目的としている。そのために、肝臓でのMCT代謝に必須の遺伝子を欠損した遺伝子組換えマウスを作製、解析し、その意義と健康への影響、および、責任分子の同定を行った。評価すべき主要な点は以下の3つに要約される。

1. MCFA特異的な代謝酵素であるMCADを肝臓特異的に欠損させたマウス (MCAD^{L/L}) を作製し、本マウスではMCTへの嗜好性が特異的に低下しており、その制御に視床下部Galaninが関与することを見出した。すなわち、長鎖脂肪酸トリグリセリド (LCT) とMCTを生体が判別し、MCT特異的に摂取を調節する生体機構があることを世界で初めて証明した。
2. MCAD^{L/L}マウスに対して30% MCT食と30% LCT食の選択肢を与えて12週間飼育することにより、MCT特異的に摂取を調節する生体機構が機能しないと、摂取カロリーは変わらないが、食事に占めるMCT食の割合が減り、代謝性疾患を発症することを見出した。すなわち、本機構が健康的な脂質の摂取を促して代謝性疾患の予防に寄与する生理学的意義をもつことを明らかにした。
3. MCT特異的に摂取を調節する生体機構には「肝臓から分泌され、脳に作用する液性因子 (シグナルX)」が関与し、本因子はミトコンドリアマトリックスタンパク質であることを見出した。同タンパク質は、MCFA代謝に伴うATP産生に依存して細胞外へ分泌されることを突き止めた。すなわち、ミトコンドリアマトリックス内で働く既知のタンパク質には、細胞外で働く新たな生理活性があることを同定した。

以上のように、本論文では、肝臓におけるMCT代謝情報を脳へ伝える新規臓器連関の仕組みを解明し、その意義を示すとともに、それを担う生理活性物質を同定した。これらの成果は、肥満や代謝関連疾患の治療への新たな可能性を示すものであり、栄養化学、食品科学、食品生理機能学の発展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、令和8年1月19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。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

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)