

公益財団法人富山第一銀行奨学財団
理事長 野村 充 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 800 千円	
研究代表者 : 中川 嘉	所属 : 学術研究部薬学・和漢系	職位 : 教授
研究題目 : 腸肝連関に作用する中鎖脂肪酸の生活習慣病改善メカニズムの解明		

研究概要

- 研究課題の学術的重要性:** 中鎖脂肪は摂取してから効率よくエネルギーとして利用されるため、脂肪として蓄積されない。そのため、医療現場・スポーツ分野における栄養補給や、機能性食品として生活習慣病予防などに利用されている。さらに、中鎖脂肪は肥満を積極的に改善することも知られているがその作用メカニズムは明らかになっておらず、本研究で、解明することで新たな生活習慣病の治療戦略を構築できる。
- 研究課題の独創性:** 中鎖脂肪の効果は代謝の良さだけでは説明できなく、リガンドとして作用し、栄養代謝を積極的に制御すると想定した。CREBH とその特有の標的遺伝子の発現が著しく増加する結果を得ており、中鎖脂肪がリガンドとして、CREBH に作用し、生理機能を発揮するという新たな仮説を立てた。CREBH は申請者が見出した分子であり、その遺伝子改変マウスも独自に開発しており、独自性が担保されている。
- 研究課題の波及効果:** 脂肪酸はその種類の違いにより、病態を改善も、悪化もさせる。すでに、魚の脂肪酸 (DHA, EPA) はすでに脂質異常症の治療薬として販売されている。本研究で、有用な中鎖脂肪酸種を特定し、真の作用メカニズムを解明することで、新たな医薬品、機能性食品の開発に結び付けられる。
- 研究課題の地域性:** 新たな有用脂肪酸を見出し、その評価法を確立することで、富山県産の農産物の付加価値の増強、和漢薬に含まれる植物性脂肪酸から新たな病気への適応拡大に結び付けられる。

成果要約

目的

鎖長が 8~12 個の炭素原子で構成される食事性中鎖脂肪酸 (Medium chain fatty acids: MCFA) はグルコースおよび脂質代謝に有益な効果をもたらすと提唱されているが、そのメカニズムは未だ解明されていない。我々は MCFA の摂取がホルモン様因子の分泌を誘発することで代謝に有益な影響を与えると想定した。

方法

長鎖脂肪酸が豊富な高脂肪食 (LCFA HFD) と MCFA が豊富な高脂肪食 (MCFA HFD) を野生型マウスおよび Fibroblast growth factor 21 (FGF21) ノックアウト (KO) マウスに負荷し、血糖値、肝臓遺伝子発現、血中 FGF21 および肝臓脂肪含有量に与える影響を検討した。また、MCFA が豊富なオイルを経口投与し、血中 FGF21 濃度および肝臓 *Fgf21* mRNA 発現に与える影響も評価した。さらに、LCFA HFD または MCFA HFD を与えた CREBH ゲノムの開始メチオニンの前に 3xFLAG Tag を挿入した CREBH ノックインマウスの肝臓における活性化 CREBH タンパクと、肝臓特異的 CREBH KO マウスにおける肝臓 *Fgf21* mRNA の量を測定した。

結果

MCFA HFD は野生型マウスにおいて耐糖能を改善し、褐色脂肪組織へのグルコースクリアランスを高め、高脂肪食誘発性脂肪肝を抑制した。これらの利点は、*Fgf21* を含む CREBH 標的遺伝子 (*Apoa4* および *Apoc2*) の肝臓での発現増加が関連したと考えられた。食事性 MCFA の短期および長期的負荷はどちらも血中 FGF21 量を上昇させた。MCFA HFD 摂取後の肝臓 *Fgf21* mRNA の増加は肝臓の活性化型 CREBH タンパクの上昇と相関した。また、CREBH KO マウスでは MCFA 誘導性肝臓 *Fgf21* 発現が抑制された。野生型マウスに MCFA HFD を与えると肝臓トリアシルグリセロール (TG) 量が低下したが、MCFA HFD を与えられた FGF21 KO マウスではこの効果が抑制された。MCFA HFD で観察された肝臓 TG レベルの減少は、体重減少とは無関係に生じた。

結論

中鎖脂肪酸の摂取が CREBH-FGF21 シグナルの活性化を介して肝臓での脂肪蓄積を減少させることが明らかにした。

研究成果発表状況	雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況		
	Cao Y Araki M, Nakagawa Y , Amendt L, Lundsgaard A, Kanta JM, Holm S, Johann K, Jacobsen JB, Jähnert M, Schürmann A, Kiens B, Clemmensen C, Shimano H, Fritzen AM, Kleinert M. Dietary Medium Chain Fatty Acids activate CREBH-FGF21 to Lower Liver Fat. <i>Mol. Metab.</i> 2024 Jul 15:101991. doi: 10.1016/j.molmet.2024.101991. Online ahead of print. PMID: 39019116		
経費の執行状況	区分	執行額(円)	備考
	マウス購入費	29,436	
	遺伝子発現解析試薬	347,897	
	タンパク解析試薬	290,392	
	プラスチック製品	132,275	