高β-グルカン大麦粉を配合した高脂肪食を与えたマウスの短鎖脂肪酸、胆汁酸を介したシグナルが糖・脂質代謝に及ぼす影響

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2023-04-26
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 三尾, 建斗
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://otsuma.repo.nii.ac.jp/records/7501

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

学位論文審査の結果の要旨

報告番号　：　甲（又は乙）　第　　号

学位申請者	三尾　建斗
論文題目	高β-グルカン大麦粉を配合した高脂肪食を与えたマウスの短鎖脂肪酸、胆汁酸を介したシグナルが糖・脂質代謝に及ぼす影響
審査委員	主査　青江　誠一郎
	副査　田中　直子
	副査　髙波　嘉一
	江頭　祐嘉合（千葉大学大学院）

提出された学位申請論文「高β-グルカン大麦粉を配合した高脂肪食を与えたマウスの短鎖脂肪酸、胆汁酸を介したシグナルが糖・脂質代謝に及ぼす影響」の内容に関する査読審査を行った。申請論文は，第1章～第6章と付章からなる。

第1章では、研究の背景及び目的について、申請者の修士論文研究の成果と既報を引用して述べている。大麦は水溶性食物繊維に富む穀物であり、その主成分であるβ-グルカンはこれまで様々な生理機能が報告されている。近年は腸内細菌の代謝産物を介した影響について注目が集まっており、大麦β-グルカンが腸内細菌によって代謝されると短鎖脂肪酸や二次胆汁酸など様々な代謝産物が生成する。しかし、大麦の摂取によって変動する上記代謝産物が生体内でどのような作用を及ぼすか詳細なメカニズムは明らかになっていない。本研究では大麦の摂取によって変動する消化管内の代謝産物が腸管に存在する受容体を介して糖・脂質代謝に及ぼす影響を実験動物および細胞を用いて解明した。

第2～4章では、短鎖脂肪酸のシグナルを介した耐糖能改善作用のメカニズムを解明した。第2章では、大麦の摂取による短鎖脂肪酸の増加が短鎖脂肪酸受容体であるGPR43を活性化して耐糖能改善に寄与するかどうか、食餌性肥満モデルマウスと同系統のGPR43遺伝子欠損マウス、及びGLP-1分泌細胞モデルのGLUTag細胞を用いて検討した。その結果、大麦の摂取による耐糖能改善作用は腸内発酵を介したGPR43のシグナルが大きく影響していると結論づけた。第3章では腸内発酵を介した作用がβ-グルカン依存的な作用であるか検証した。第2章の結果が、大麦中のβ-グルカン単独の作用であるか、β-グルカンを含まない大麦粉(BGL)及び高β-グルカン大麦粉をマウスに給餌して検討した。その結果、GLP-1分泌、短鎖脂肪酸濃度はBGLの摂取でも増加した。そのためBGLに含まれる食物繊維成分を確認したところ、発酵性の食物繊維であるアラビノキシランが多く含まれていた。以上のことから、β-グルカンだけでなく、大麦中のアラビノキシランも腸内発酵に関与している事が明らかにな

った。第4章では大麦由来水溶性食物繊維の腸内での粘性・発酵特性が血糖値上昇抑制の時間帯に及ぼす影響について検討した。大麦の摂取直後（ファーストミール）と摂取数時間後の食事（セカンドミール）での血糖値上昇抑制のメカニズムは異なると推定し、大麦由来の β-グルカンとアラビノキシラン抽出物をマウスに単回経口投与して、セカンドミール時の血糖値上昇の抑制が食物繊維の発酵に依存しているか確認した。その結果、セカンドミール時は β-グルカン、アラビノキシランの摂取で門脈中のGLP-1濃度が増加した。以上の結果、大麦の摂取による短鎖脂肪酸を介した耐糖能改善作用として、大麦の摂取数時間後に発酵性食物繊維（β-グルカン・アラビノキシラン）が腸内細菌に代謝され短鎖脂肪酸が増加し、GPR43が活性化されてGLP-1合成のシグナルが亢進した結果、GLP-1の分泌が惹起され耐糖能が改善することが主要なメカニズムと推定した。

第5・6章では、胆汁酸のシグナルを介した脂質蓄積抑制作用のメカニズムの解明を行った。第5章では、マウスを用いて高β-グルカン大麦粉の摂取による胆汁酸の動態を調べた。さらに血中、門脈中の代謝産物の違いをCE-MSを用いたメタボローム分析にて確認した。その結果、高β-グルカン大麦粉の摂取により腸管内の一次胆汁酸が減少し二次胆汁酸が増加した。さらにメタボローム分析では血清、門脈中のコール酸やAMP濃度が増加した。したがって、高β-グルカン大麦粉の摂取によって胆汁酸の腸肝循環が促進し、肝臓では胆汁酸の流入によって活性化されるFXRのmRNA発現量が有意に増加した。さらに、FXRによって調節を受ける胆汁酸合成の律速酵素であるCYP7A1や脂質合成に関わる遺伝子のmRNA発現量は高β-グルカン大麦粉の摂取によって減少した。一方で、胆汁酸の受容体であるTGR5が有意に増加した。大麦の摂取により、生体内での胆汁酸動態が変化すること、ならびにFXRやTGR5などの胆汁酸を介したシグナルが変動することが明らかになった。第7章では、抗生物質により腸内細菌の代謝活性を著しく低下させたモデルにおける胆汁酸を介したシグナルの影響を検討した。抗生物質を添加した混合水をマウスに摂取させて腸内細菌の活性を落としたマウスを作成し、胆汁酸動態と、脂質代謝への影響を確認した。その結果、抗生物質を投与したマウスでは高β-グルカン大麦粉の摂取による血中コレステロール濃度の低下や、肝臓脂質量の低下作用が消失した。したがって、大麦の摂取による脂質蓄積抑制や血中脂質の低下作用は腸内細菌の代謝に依存していることが明らかとなった。さらに、TGR5によるシグナルを確認した結果、飲料水を与えた群では高β-グルカン大麦粉の摂取による二次胆汁酸の増加によってTGR5が活性化し、AMPが増加することでAMPKのリン酸化が亢進することがmRNA発現、タンパク質濃度レベルで明らかになった。この現象は抗生物質群では見られなかったため、AMPKのリン酸化と、腸管循環量の促進を介したFXRの活性化によって脂質合成に関わる遺伝子が下方制御されることで、脂質蓄積が抑制されると推定した。

以上より、大麦の摂取による糖代謝改善は腸管内での短鎖脂肪酸の増加を介したGPR43の活性化が寄与しており、脂質代謝改善は腸管内での胆汁酸の循環量及び分子種の変化を介したTGR5や肝臓内でのFXRの活性化により、脂質合成の遺伝子が下方制御されるメカニズムであると推定した。これらの知見と研究成果は，これまで報告された高β-グルカン大麦粉の糖代謝・脂質代謝改善作用の分子レベル・遺伝子レベルのメカニズムを明らかにする研究となったことから，栄養学，健康科学の分野で大きな貢献をなしうると評価し，提出された論文に併せて履歴書，研究業績書などを総合的に審査して博士(生活科学)の学位を授与するに相応しいことを審査員一同は認める。