

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1989 号

Short chain fatty acids regulate adipokine production in human adipocytes with type2 diabetes

(短鎖脂肪酸は糖尿病由来ヒト脂肪細胞からのアディポカイン産生を調節する)

奈良岡 佑南 (ならおか ゆうな)

博士 (医学)

論文内容の要旨

酢酸、酪酸、プロピオン酸に代表される短鎖脂肪酸は、炭素が 2~4 個結合した、飽和脂肪酸であり、腸内細菌の発酵による代謝産物である。短鎖脂肪酸は、GPR41 および GPR43 などの G タンパク質共役受容体 (GPR) を介して細胞を活性化し、ホルモン、腸内免疫系、体重およびインスリン感受性の制御に関与することが知られている。白色脂肪組織は、油滴の蓄積を行うだけでなく、エネルギー消費を増強するアディポネクチン、食欲を調節するレプチンなど様々なタンパク質を分泌する内分泌臓器である。特に、アディポカインと脂肪細胞との関係は、肥満および糖尿病を含む影響に関して焦点が当てられている。本研究は、短鎖脂肪酸が脂肪細胞からのレプチンおよびアディポネクチンの産生に及ぼす影響について、健常なヒト由来の白色脂肪細胞と、糖尿病患者由来のヒト白色脂肪細胞で比較することを目的とした。

実験には健常者由来ヒト前駆白色脂肪細胞 : Human Heart Preadipocytes (HPAd)、および糖尿病由来ヒト前駆白色脂肪細胞 : Human Heart Preadipocytes -Type 2 Diabetes (HPAd-T2D) を使用した。これらの細胞に、酢酸、酪酸、プロピオン酸を 1 μ M の濃度で添加し、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 環境下で 48 時間培養した。培養後、Oil-red A assay によって細胞内の油滴の蓄積量を測定した。さらに、レプチン、アディポネクチン、PPAR γ の遺伝子発現量を Real-Time RT-PCR にて検出した。解析には SPSS (IBM, ver. 20) を用いてウィルコクソンの順位和検定を用いて、コントロール群との比較を行った。

HPAd-T2D では、酢酸 (p<0.01) およびプロピオン酸 (p<0.01) 添加条件において油滴の蓄積が抑制された一方で、HPAd では有意な変化は見られなかった。アディポネクチン mRNA の発現は HPAd においては変化が見られなかったが、HPAd-T2D では、酢酸 (p<0.05)、酪酸 (p<0.05)、プロピオン酸 (p<0.05) 全ての添加条件において発現が有意に増加した。レプチン mRNA 発現量は、HPAd および SCFA-T2D において、すべての短鎖脂肪酸添加条件で有意に増加した (p<0.05)。PPAR γ の発現量は、HPAd において酢酸 (p<0.05) 添加条件で、また HPAd-T2D においては酢酸 (p<0.05)、酪酸 (p<0.05)、プロピオン酸 (p<0.05) 全ての添加条件において有意に増加した。

アディポネクチンは肥満や糖尿病では発現量が低下することが知られているが、短鎖脂肪酸は、HPAd-T2D にてアディポネクチンの発現を増加させることが明らかとなった。この機序の一部は PPAR γ の発現増加に関与する可能性があることが示唆された。