

食事要因による消化管機能の制御と代謝性疾患の予防に関する研究

静岡県立大学食品栄養科学部 合田 敏尚

糖尿病の発症の前段階では食後高血糖がみられ、これがインスリン過剰分泌および肥満をもたらし、脂質代謝異常と脂肪組織における炎症を促進することが明らかにされてきた。一方、小腸における糖質の消化・吸収にかかわる膜消化酵素や吸収担体の遺伝子発現制御機構が明らかになるにつれて、食後の血糖上昇の初発因子である小腸における糖質の消化・吸収の速度を制御する方策も考慮できるようになってきた。演者らは食事要因による小腸消化吸收関連遺伝子の発現制御機構の解析に取り組み、食事時の糖質シグナルが、スクラーゼ・イソマルターゼ複合体、マルターゼ・グルコアミラーゼ複合体、 Na^+ -グルコース共輸送体などの標的遺伝子を転写レベルで制御していること、また、この時に、遺伝子上流のプロモータ領域から転写領域までのきわめて広範な遺伝子領域でヒストンの修飾、すなわちヒストンコードの変化が起こっていることを明らかにした。これらの一連の研究により、遺伝子の転写制御には、核内受容体などによる遺伝子発現の ON-OFF の切り替えという古典的な制御機構のほかに、栄養素シグナルによる転写伸長反応の速度の変化という新規の制御機構の存在を明らかにするなど、栄養科学分野におけるエピゲノム研究の基盤を示すことができたと考えられる。

演者らは、小腸を標的にした食後高血糖の変動要因とその代謝性疾患との関連性を検討する過程で、食後高血糖の履歴を反映するバイオマーカーの必要性を強く感じた。そこで、食後高血糖モデルラットを用い、スクロース強制投与の反復継続によって発現が変動する末梢血白血球の遺伝子を探索したところ、スクロース投与3時間後には末梢血白血球における $\text{IL-1}\beta$ ならびに $\text{TNF-}\alpha$ の遺伝子発現が増大することと、投与開始4日

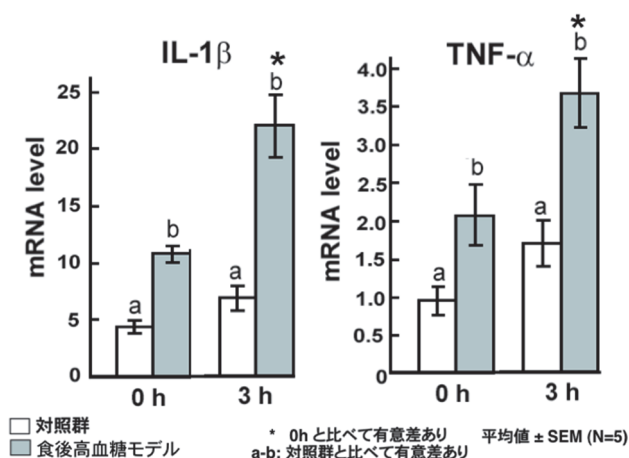
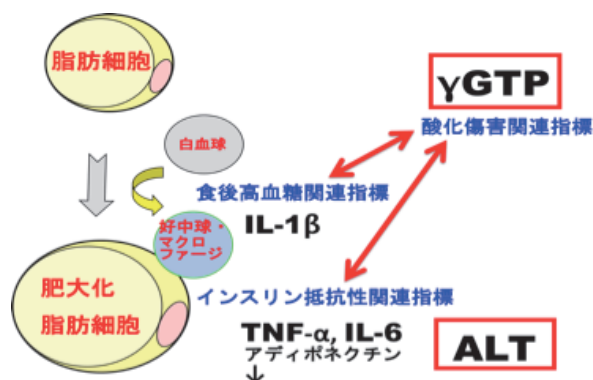


図1 スクロース投与後の高血糖による末梢血白血球における炎症性サイトカイン遺伝子発現の増大

目には、空腹時においてもこれらの遺伝子発現が高まっていることを見いだした。この結果は、食後高血糖の履歴は、一過性だけでなく慢性的にも、末梢血白血球における炎症性サイトカインの遺伝子発現を変動させることを示している。また、 α -グルコシダーゼ阻害剤を用い、消化管における糖質消化吸收の遅延によって食後高血糖を抑制すると、自然発症2型糖尿病モデルにおける膵臓ランゲルハンス

島の繊維化が抑制され、糖尿病の発症・進展を抑制できることが明らかになった。

本研究では、食後高血糖の履歴のバイオマーカーとして末梢血白血球由来の炎症性サイトカインを用いることの妥当性が、2型糖尿病患者や、健常者から境界領域者までの健診受診者における疫学研究によって明らかにされた。これらの疫学研究では、代謝性疾患



患のリスクを示す実践的なバイオマーカーを検討し、その結果、血漿 ALT 値は内臓脂肪蓄積型肥満および肝臓におけるインスリン抵抗性を示す実践的な指標として有用なこと、血漿 γ -GTP 活性は血糖上昇、内臓脂肪蓄積、酸化傷害などに伴って起こる炎症の指標として有用であることが示唆された。

図 2
代謝性疾患のリスク評価指標としての利用が期待される実用的なバイオマーカー

文献

- 1) Inoue, S., Honma, K., Mochizuki, K., Goda, T. Induction of histone H3K4 methylation at the promoter, enhancer, and transcribed regions of the Si and Sglt1 genes in rat jejunum in response to a high-starch/low-fat diet. *Nutrition*, 31: 366-372, 2015.
- 2) Mochizuki, K., Yamada M., Miyauchi, R., Misaki, Y., Kasezawa, N., Tohyama, K., Goda, T. Self-reported faster eating is positively associated with accumulation of visceral fat in middle-aged apparently healthy Japanese men. *Eur. J. Nutr.*, 53: 1187-1194, 2014.
- 3) Shimada, M., Mochizuki, K., Goda, T. Methylation of histone H3 at lysine 4 and expression of the maltase-glucoamylase gene are reduced by dietary resistant starch. *J. Nutr. Biochem.*, 24: 606-612, 2013.
- 4) Mochizuki, K., Miyauchi, R., Misaki, Y., Shimada, M., Kasezawa, T., Tohyama, K., Goda, T. Accumulation of visceral fat is positively associated with serum ALT and γ -GTP activities in healthy and preclinical middle-aged Japanese men. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 57: 65-73, 2011.
- 5) Misaki, Y., Miyauchi, R., Mochizuki, K., Takabe, S., Shimada, M., Ichikawa, Y., Goda, T. Plasma interleukin-1b concentrations are closely associated with fasting blood glucose levels in healthy and preclinical middle-aged nonoverweight and overweight Japanese men. *Metabolism*, 59: 1465-1471, 2010.
- 6) Tanaka, Y., Mochizuki, K., Fukaya, N., Shimada, M., Goda, T. The α -glucosidase inhibitor miglitol suppresses postprandial hyperglycemia and IL-1 β and TNF- α gene expression induced in rat peripheral leukocytes by intermittent sucrose loading. *Br. J. Nutr.*, 102: 221-225, 2009.

略歴

1979年	東京大学医学部保健学科卒業
1984年	東京大学大学院医学系研究科博士課程修了（保健学博士）
1984年～1987年	米国アリゾナ大学医学部小児科 博士研究員（1985年から研究助教授）
1987年～1999年	静岡県立大学食品栄養科学部 助手（1997年から学内講師）
1999年～2007年	同 助教授（2007年から准教授）
2007年～	同 教授（栄養生理学研究室）
2011年～2013年	静岡県立大学大学院生活健康科学研究科 研究科長（2012年から研究院長）
2013年～2017年	静岡県立大学食品栄養科学部 学部長
2015年～	文科省 地（知）の拠点整備事業「ふじのくに」みらい共育センター長
2017年～	静岡県立大学 副学長（現在に至る）