

## Study on Effects of Macronutrients on Non-alcoholic Fatty Liver

姜, 喆

<https://hdl.handle.net/2324/4475199>

---

出版情報：九州大学, 2020, 博士（農学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : JIANG ZHE (キョウ テツ)

論文題名 : Study on Effects of Macronutrients on Non-alcoholic Fatty Liver  
(非アルコール性脂肪肝に及ぼす主要栄養素の影響に関する研究)

区 分 : 博士(甲)

## 論 文 内 容 の 要 旨

主要栄養素とは、食事の中で高い割合を占める炭水化物、脂肪及びタンパク質のことである。主要栄養素の摂食比と種類は非アルコール性脂肪肝 (NAFL) の発症に影響を与えることが実験動物及びヒトで報告されているが、厳密な摂取条件下で行われていなかった。本論文では、ラットを用いて、肝臓トリアシルグリセロール (TAG) の蓄積に対する主要栄養素の作用をより厳密に検討した。さらに、ヒト血清中の脂肪酸の変化と NAFL の関係も検討した。

高炭水化物食 (HCD) と高脂肪食 (HFD) において、肝臓 TAG の蓄積を促進することが報告されたが、HCD と HFD の肝臓 TAG 蓄積作用を比較する研究では、エネルギー摂取が異なる場合が多く、肝臓 TAG 蓄積を誘導する原因は高エネルギー摂取か高栄養素 (HCD, HFD) 摂取か判別できない。また、脂肪の質量あたりのエネルギーは炭水化物よりも高いため、従来の等エネルギー摂食動物実験では、HCD よりも HFD で他の栄養素 (タンパク質、食物繊維、ビタミン及びミネラル) の摂食量が低くなる。他の栄養素との影響を除いて、炭水化物と脂肪の摂食比が肝臓脂肪の蓄積に与える影響を検討するため、本研究では摂食量を調整することにより、等エネルギー、および炭水化物と脂肪以外の栄養素を等量に摂食させる条件を考案した。HCD および HFD を摂食させた結果、HCD の摂食は HFD より肝臓 TAG が低蓄積であった。また、HFD の摂食は、超低密度リポタンパク質 (VLDL) として、血液への TAG 分泌を抑制し、NAFL を誘導することが示唆された。

低タンパク質食が脂肪肝を誘発することは、従来より研究されている。低タンパク質食摂取では、食餌組成において炭水化物または脂肪の比率が増加するため、肝臓 TAG の蓄積に対するタンパク質のみの影響を判別することが困難である。本研究は、上記の HCD および HFD 摂食実験と同様に、低タンパク質・高炭水化物 (LP-HCD) 及び低タンパク質・高脂肪 (LP-HFD) 摂取実験を行った。LP-HCD 及び LP-HFD 食は同じ程度の肝臓 TAG を蓄積させた。従って、低タンパク質食は、炭水化物及び脂肪の摂取とは関係なく肝臓 TAG を蓄積させ、従来報告されるように低血清 TAG 濃度を示し、肝臓 VLDL の分泌を阻害すると考えられる。

さらに、卵白タンパク質 (EWP) とその加水分解物 (EWH) の NAFL に対する影響をカゼインと比較して検討した。VLDL 分泌の抑制が NAFL の重要な原因であることが示されたため、肝臓 VLDL 分泌を阻害するオロト酸 (OA) をラットに摂食させ、NAFL を誘導した。カゼイン摂食と比較して、EWP の摂取により、OA 摂取の肝臓 TAG が 61% 減少し、EWH の場合は 92% 減少した。EWH の摂取は OA に抑制された肝臓 VLDL の分泌を制御するマイクロソームトリグリセリド輸送タンパク質の発現を上昇させた。また、VLDL に組み込まれるリン脂質の多価不飽和脂肪酸は、VLDL の分泌に必須であると報告されている。EWH は VLDL にリン脂質を供給する肝臓マイクロソームのリン脂質合成を促進し、リン脂質中の多価不飽和脂肪酸の比率を増加させた。以上のことにより、卵白タンパク質の加水分解物は肝臓からの VLDL の分泌を改善することを示した。

リン脂質の合成とその脂肪酸組成が VLDL の分泌に関係しているため、20~68 歳の日本人 215 人を対象に横断研究を行い、NAFLD と血清リン脂質脂肪酸組成との関連性を調べた。超音波エコーに

より NAFL と診断された被験者 71 名において、肝臓リン脂質中の脂肪酸の長鎖不飽化を示す血清リン脂質中のアラキドン酸(ARA)とジホモ- $\gamma$ -リノレン酸(DGLA)の比は NAFL が罹患していない被験者に比較して有意に低かった。従って、NAFLD に罹患すると、脂肪酸の長鎖不飽化が遅延することが明らかとなった。

結論として、等エネルギーおよび炭水化物と脂肪以外の栄養素を等量に摂取する条件で、高炭水化物は高脂肪食よりも肝臓 TAG の蓄積させない。低タンパク質・高炭水化物の条件で、肝臓脂肪の蓄積を引き起こす主な要因は高炭水化物ではなく、低タンパク質であることが明らかになった。タンパク質の種類において、卵白タンパク質は NAFL を予防すること、さらに、ヒトにおいて血清リン脂質中の ARA と DGLA の比から、NAFLD に罹患すると、脂肪酸の長鎖不飽化が遅延することが明らかとなった。