

脂質代謝の評価に及ぼす9時間以上の絶食時間の影響 ～非アルコール性脂肪肝炎モデルラットでの検討～

研究年度 令和4年度

研究期間 令和4年度～令和4年度

研究代表者名 大曲勝久

共同研究者名 なし

1. はじめに

申請者は、令和3年度学長裁量教育研究費「非アルコール性脂肪肝炎（NASH）モデルラットの血清および肝組織所見に及ぼす絶食時間の影響の検討」において、我々が確立したNASHラットモデルを用いて、屠殺時における餌抜きから解剖（血清および肝組織の採取）までの時間、すなわち絶食時間によって、血清中の生化学検査値および肝臓の病理組織学的所見がどのような影響を及ぼすかを、絶食0～9時間の範囲において検討した。その結果、0～9時間の絶食の範囲内においては、血清および肝臓の中性脂肪、血清遊離脂肪酸やレプチン濃度、いくつかの肝臓の脂質代謝に関連するmRNA発現量に影響を与えたが、血清アディポネクチン濃度やトランスアミナーゼ値、肝臓中の総コレステロール濃度、肝臓の病理組織学的所見に影響はみられなかった。これらの絶食時間経過による反応は、血清の中性脂肪や遊離脂肪酸濃度、肝臓中の中性脂肪濃度は両群で異なった結果を示した。このことより、動物に絶食という過度の苦痛を与えない（動物愛護）という観点だけでなく、ヒトにおいて健診時（健常者）およびNASH患者においても、脂質代謝状況を評価するのに過度の絶食は必要ないことが示唆された。この研究結果は令和4年10月にJournal of Nutritional Science and Vitaminology誌に掲載された（Omagari K, et al. J Nutr Sci Vitaminol 68 (5): 409-419, 2022）。

今回の令和4年度学長裁量教育研究費による研究においては、ヒトでは血清脂質を測定する際は通常9～10時間以上の絶食が必要とされている（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版）ことから、前述のNASHモデルラットを用いて、9時間以上の絶食が脂質代謝の評価にどのような影響を及ぼすかを検討した。

2. 研究内容

9週齢雄性Sprague-Dawley (SD)ラット32匹を、9週間普通食（MF飼料）を与えたControl群（11匹）、コレステロール1.25%（w/w）、コール酸0.5%（w/w）を含む高脂肪・高コレステロール（HFC）食を与えたHFC1.25%群（10匹）、コレステロール2.5%（w/w）、コール酸2.0%（w/w）を含む高脂肪・高コレステロール（HFC）食を与えたHFC2.5%群（11匹）の3群に分け、18週齢時に約9時間から17時間まで絶食後、ラットより順次血液および肝臓を採取し、肝臓の病理組織学的所見、肝臓の脂質量、血清脂質濃度、炎症、線維化、脂質代謝、酸化ストレスに関与する肝臓のmRNA発現を比較検討した。なお、本実験は「長崎県立大学動物実験規程」ならびに「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年4月28日環境省告示第88号）」に則して長崎県立大学動物実験委員会の承認を得て実施した（承認番号R03-13）。

3. 研究成果および考察

中等度 NASH モデルラット（HFC1.25%群）では、絶食は糖代謝や脂質代謝、肝臓の病理組織所見、肝臓における脂質代謝やコレステロール代謝・炎症・線維化・酸化ストレスに関連する mRNA 遺伝子発現量に影響を及ぼさなかった。一方、健常ラット（Control 群）では、睾丸周囲脂肪量や脂質代謝に関わる ADRP や酸化ストレスに関わる HO-1 の mRNA 遺伝子発現量において絶食時間と有意な負の相関が認められた。また、進行した NASH モデルラット（HFC2.5%群）では、血清インスリン値は絶食時間と有意な負の相関が、線維化に関わる α -SMA の mRNA 遺伝子発現量は絶食時間と有意な正の相関が認められた。

4. おわりに

今回の実験結果より、夜間絶食時間の影響は健常ラットと NASH ラットで異なり、また、NASH の進行度によっても異なることが示唆された。今後、ヒトの NASH 患者の糖代謝や脂質代謝を正確に評価するための適切な夜間絶食時間を検討する必要がある。

5. 注記

本研究結果は、学術論文として英文誌に投稿中である。