

Title	Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines
Author(s)	長澤, 安曇
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48918">https://hdl.handle.net/11094/48918</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	なが さわ あ ずみ 長 澤 安 曇
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 1 6 2 6 号
学位授与年月日	平成 19 年 11 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines (大豆蛋白質摂取がアディポサイトカイン発現に与える影響)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎  (副査) 教授 大菌 恵一 教授 磯 博康

#### 論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕 白色脂肪組織が単なるエネルギーの貯蔵庫としてだけでなく、様々な機能性液性因子（アディポサイトカイン）を発現・分泌し、他臓器へ影響を及ぼしていることが知られるようになってきた。中でもアディポネクチンは、抗動脈硬化、抗糖尿病作用を有しながら過栄養状態で分泌不全が起こり、メタボリックシンドロームにおいて重要な役割を果たすことが示唆されている。我々は、肥満動物のカロリー制限により血中アディポネクチン濃度が有意に上昇することを示し、その際、動物性蛋白質であるカゼインに比べ、大豆由来の蛋白質を含む食餌の方が有意ではないものの血中アディポネクチン値が高値を示す可能性を示唆してきた (Horm. Metab. Res. 2002)。そこで今回、非肥満動物に正常の飼育環境下で大豆由来蛋白質 (Soy Protein Isolate)、または動物性蛋白質であるカゼインを含む食餌を与え、それぞれが血中成分、肝臓や白色脂肪組織の代謝関連遺伝子発現、アディポサイトカイン発現に与える影響に関して検討を行った。

〔 方 法 〕 5 週齢雄性 Wistar ラットを 1 週間の通常食で代謝を安定化後、総蛋白質量として同量の大豆蛋白質 (SPI 群) またはカゼイン (Casein 群) を含む食餌を 10 日間投与した。その後、体重、摂餌量を測定し、血液分析を行った。また、肝臓及び白色脂肪組織を摘出し、脂質含量を測定した。また、肝臓、白色脂肪組織における代謝関連遺伝子やそれらをコントロールする転写因子の発現、白色脂肪組織におけるアディポサイトカイン発現に関し、mRNA 発現レベルを Real-time RT-PCR 法により解析した。

〔 成 績 〕 6 週齢の雄性 Wistar ラットに大豆蛋白質またはカゼインを含む食餌を 10 日間自由摂取させたところ、試験終了時までには摂餌量、体重に差を認めなかった。

初めに、肝臓に含まれる中性脂肪及びコレステロール含量について比較検討したところ、肝臓組織重量あたりの中性脂肪量が SPI 群で有意に低下しており、コレステロール量に差は認められなかった。本原因を検討することを目的として、肝臓の脂質代謝関連遺伝子発現を Real-time RT-PCR 法により比較検討した。その結果、脂肪酸合成の重要なステップを司る脂肪酸合成酵素及びアシル CoA 脱炭酸酵素の mRNA 発現が SPI 群で有意に低下していた。一方、脂肪酸  $\beta$  酸化を司るアシル CoA 酸化酵素、コレステロール代謝に関わる HMG-CoA 還元酵素、LDL 受容体の発現量に有意な差は認められなかった。さらに、脂肪酸合成に関わる多くの遺伝子群は転写因子 SREBP-1 により制御され

ていることから SREBP-1 の mRNA 発現を同様に検討したところ、Casein 群に比して SPI 群で有意に低かった。主にコレステロール合成に関わる遺伝子群を制御する SREBP-2 発現量に差を認めなかった。これらの結果から、大豆蛋白質摂取により肝臓における SREBP-1 発現が低下し、その下流に存在する脂質合成系遺伝子の発現が低下、それらを原因として肝臓の中性脂肪含量が低下する可能性が示唆された。

次に、白色脂肪組織に含まれる中性脂肪含量について比較検討したところ、白色脂肪組織重量あたりの中性脂肪量が SPI 群で有意に低下していた。肝臓と同様に白色脂肪組織の代謝関連遺伝子発現を比較検討した。その結果、白色脂肪組織においても脂肪酸合成酵素の mRNA 発現が SPI 群で有意に低下していた。一方、その他の代謝系遺伝子発現に両方で差を認めなかった。また、白色脂肪組織における各種アディポサイトカインの発現を検討したところ、アディポネクチンの mRNA 発現が Casein 群に対して SPI 群で有意に高く、血中濃度も SPI 群で高値であった。また、血栓形成に関与する PAI-1 及びレプチンの mRNA 発現が SPI 群で有意に低く、アンジオテンシノーゲン、TNF $\alpha$  の mRNA 発現は両群で差はなかった。これらの結果から、大豆蛋白質摂取により白色脂肪組織における脂質合成系遺伝子の発現が低下することで白色脂肪組織の中性脂肪含量が低下する可能性が示唆された。また、大豆蛋白質摂取により各種のアディポサイトカインが発現変動し、大豆蛋白質摂取は抗動脈硬化的な作用を示す可能性が示唆された。

[ 総括 ] 今回、大豆由来蛋白質及び動物性蛋白質摂取が脂質代謝、アディポサイトカイン発現等にどのような影響を与えるかを検討し、大豆蛋白質摂取が動物性蛋白質摂取に比べて動脈硬化予防に対して利点を持っている可能性を示唆した。これらの結果は、大豆蛋白質に限らず、機能性食品成分が生活習慣病の予防あるいは改善に一定の役割を果たす可能性を示唆するものである。

#### 論文審査の結果の要旨

本学位申請者は、動物実験及び分子生物学的な解析等により大豆由来蛋白質を摂取することにより、動物性蛋白質(カゼイン)摂取に比して

- ・肝臓・白色脂肪組織における中性脂肪含量の低下
- ・肝臓における脂質合成関連遺伝子発現の低減
- ・白色脂肪組織における抗動脈硬化、抗糖尿病作用を有するアディポネクチンの遺伝子発現増加及び血中濃度増加
- ・白色脂肪組織における血栓形成に関与する PAI-1 の発現低下

等が認められたことから、大豆蛋白質を摂取することが動脈硬化予防に対して何らかの利点を持っている可能性を示唆している。

本申請者は、肥満・生活習慣病の病態・予防、あるいはそれらに関わる関連遺伝子の知識に優れ、食品由来成分の機能性を検証するための動物実験手法、遺伝子発現解析等の分子生物学的な解析技術等に優れることから、本申請者が学位に値するものと認める。