

## 短鎖脂肪酸によるインスリン抵抗性の発症予防効果の検証

大阪府立大学大学院生命環境科学研究科・講師 赤川 貢

### ■ 目的

2型糖尿病は慢性高血糖を特徴とする疾患群であり、その発症における最大の危険因子は肥満である。肥満状態では血中の遊離脂肪酸(FFA)の増加に伴い、筋肉や肝臓におけるインスリン感受性の低下、すなわちインスリン抵抗性が発症する。インスリン抵抗性は、2型糖尿病を含む様々な疾患の発症につながる基礎的病態であるという性質上、重篤な疾患を引き起こす前に予防することが重要である。しかしながら、FFAがインスリン抵抗性を誘導する詳細な分子メカニズムは未だ不明な点が多く、治療法の開発にあたってさらなる研究が必要とされた。一方、近年ではヒトの健康と腸内環境の関係が注目されており、肥満者では腸内細菌叢のバランスに破綻が生じていることが指摘されている。腸内細菌が食物繊維やオリゴ糖を発酵することにより生成する短鎖脂肪酸は、肥満や糖代謝異常の改善作用を有することが示唆されており、生活習慣病の予防・改善への応用が期待されている。このような背景から本研究では、FFAが誘導するインスリン抵抗性の発症メカニズムを解析するとともに、短鎖脂肪酸がインスリン抵抗性の発症に予防効果を示すかどうかを検証することを目的とした。

### ■ 方法

#### 1. インスリンシグナルの解析

ヒト由来肝臓細胞株 HepG2 を短鎖脂肪酸および 0.5 mM FFA を含む培地中で 24 時間培養後、インスリンを 30 分間作用させ、ウェスタンブロッティングによりインスリン受容体(IR)ならびに下流のシグナル因子(IRS-1 および Akt)の活性化レベルを調べた。

#### 2. 短鎖脂肪酸による糖新生抑制作用の解析

HepG2 細胞を短鎖脂肪酸および 0.5mM パルミチン酸(Pal)の存在下で 24 時間培養後、1 nM インスリンを含むグルコース不含培地中で 16 時間培養し、グルコース C II テストワコーにより培地中のグルコース濃度を定量した。

### ■ 結果および考察

はじめに、血中の主要な FFA が肝臓細胞のインスリンシグナリングに及ぼす影響を検証した。その結果、Pal が最も顕著にインスリン刺激による IR、IRS-1、および Akt のリン酸化、すなわち活性化を阻害することが明らかになった。Pal は濃度依存的かつ経時的に IR、IRS-1、および Akt のリン酸化を阻害すると同時に、これらのタンパク質レベルの低下も誘導することが判明した。短鎖脂肪酸がインスリン抵抗性の発症に予防効果を示すかどうかを検証するため、HepG2 細胞を Pal と短鎖脂肪酸の共存下で培養後、インスリンで刺激し、ウェスタンブロッティングにより IR、IRS-1 および Akt を検出した。その結果、酢酸、プロピオン酸、および酪酸は 0.1mM 以上の濃度で濃度依存的にこれらのリン酸化レベルおよびタンパク質レベルを回復させたことから、短鎖脂肪酸の抗インスリン抵抗性作用が明らかになった。また、短鎖脂肪酸が糖新生に及ぼす影響を評価したところ、酢酸は 1 mM、プロピオン酸および酪酸は 0.5mM の濃度で肝臓細胞の糖新生を有意に抑制することが判明した。大腸内での短鎖脂肪酸の生成量は、食事内容の影響を大きく受けることがわかっており、日常の食生活を通してオリゴ糖や食物繊維を摂取することで、血中の短鎖脂肪酸濃度が上昇し、その抗インスリン抵抗性作用による糖新生の抑制、延いては 2 型糖尿病の予防効果が期待できると考えられる。

### ■ 結語

短鎖脂肪酸の抗インスリン抵抗性作用および糖新生抑制効果が明らかになり、短鎖脂肪酸が 2 型糖尿病の予防・改善に応用できる可能性が示唆された。