

琉球大学学術リポジトリ

食餌中の亜硝酸塩および硝酸塩の不足は代謝症候群、内皮機能不全、および心血管死を惹起する

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2017-10-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 喜名, 美香, Kina, Mika メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/37325


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome,
Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Death in Mice

(食餌中の亜硝酸塩および硝酸塩の不足は代謝症候群、内皮機能不全、および心血管死を惹起する)

氏 名 喜 名 美 香 

マ	ウ	ス	に	1	週	間	～	22	ヶ	月	間	投	与	し	た	。	一	部	の
実	験	で	は	硝	酸	ナ	ト	リ	ウ	ム	(2	mmol/l))	の	同	時	投	与
を	行	っ	た	。	血	圧	は	テ	イ	ル	カ	フ	法	で	、	糖	代	謝	は
糖	負	荷	試	験	で	、	イ	ン	ス	リ	ン	感	受	性	は	イ	ン	ス	リ
ン	負	荷	試	験	で	評	価	し	た	。	蛋	白	発	現	レ	ベ	ル	は	ウ
ェ	ス	タ	ン	ブ	ロ	ツ	ト	法	で	、	血	管	機	能	は	等	尺	性	張
力	実	験	で	、	死	因	は	病	理	学	的	解	析	で	検	討	し	た	。
【	結	果	】																
私	達	は	過	去	に	、	NOSs	完	全	欠	損	マ	ウ	ス	の	血	漿	お	よ
び	尿	中	NOx	レ	ベ	ル	は	野	生	型	マ	ウ	ス	に	比	し	て	著	明
に	低	下	し	て	い	る	こ	と	を	報	告	し	た	。	こ	の	結	果	か
ら	、	生	体	の	NO	産	生	は	主	と	し	て	内	因	性	NOSs	系	に	よ
っ	て	調	節	さ	れ	て	い	る	こ	と	、	外	因	性	NO	産	生	系	の
寄	与	は	小	さ	い	こ	と	が	示	唆	さ	れ	た	が	、	LND	を	野	生
型	マ	ウ	ス	に	投	与	す	る	と	、	意	外	な	こ	と	に	、	血	漿
NOx	レ	ベ	ル	は	通	常	食	に	比	し	て	30%	以	下	に	著	明	に	低
下	し	た	。	こ	の	機	序	を	検	討	す	る	た	め	に	、	NOS	の	発
現	レ	ベ	ル	を	検	討	し	た	と	こ	ろ	、	LND	を	投	与	し	た	マ
ウ	ス	で	は	内	臓	脂	肪	組	織	に	特	異	的	な	内	皮	型	NOS	(
eNOS)	発	現	レ	ベ	ル	の	低	下	が	認	め	ら	れ	た	。	重	要	な

こ	と	に	、	LND	の	3	ヶ	月	投	与	は	、	有	意	な	内	臓	脂	肪	
蓄	積	、	高	脂	血	症	、	耐	糖	能	異	常	を	引	き	起	こ	し	、	
LND	の	18	ヶ	月	投	与	は	、	有	意	な	体	重	増	加	、	高	血	圧	、
イン	ス	リ	ン	抵	抗	性	、	内	皮	機	能	不	全	を	招	き	、	LND		
の	22	ヶ	月	投	与	は	、	急	性	心	筋	梗	塞	死	を	含	め	た	有	
意	な	心	血	管	死	を	誘	発	し	た	。	こ	れ	ら	の	異	常	は	す	
べ	て	硝	酸	ナ	ト	リ	ウ	ム	の	同	時	投	与	に	よ	り	抑	制	さ	
れ	た	。	LND	を	投	与	し	た	マ	ウ	ス	で	は	、	内	臓	脂	肪	組	
織	に	お	け	る	PPAR- γ	、	AMPK	、	ア	デ	ィ	ポ	ネ	ク	チ	ン	レ	ベ		
ル	の	低	下	、	お	よ	び	腸	内	細	菌	叢	の	異	常	が	認	め	ら	
れ	た	。																		
【	結	論	】																	
本	研	究	で	は	、	食	餌	中	の	硝	酸	塩	／	亜	硝	酸	塩	が	長	
期	に	不	足	す	る	と	マ	ウ	ス	に	代	謝	症	候	群	、	内	皮	機	
能	不	全	、	お	よ	び	心	血	管	死	が	引	き	起	こ	さ	れ	る	こ	
と	を	見	出	し	、	外	因	性	NO	産	生	系	の	病	因	的	役	割	を	
初	め	て	明	ら	か	に	し	た	。	こ	の	機	序	に	は	、	PPAR- γ			
や	AMPK	を	介	し	た	ア	デ	ィ	ポ	ネ	ク	チ	ン	の	低	下	、	eNOS	発	
現	低	下	、	並	び	に	腸	内	細	菌	叢	の	異	常	が	関	与	し	て	
い	る	こ	と	が	示	唆	さ	れ	た	。										