




# 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	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/37325">http://hdl.handle.net/20.500.12000/37325</a>

(別紙様式第7号)

## 論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	喜名 美香
論文審査委員	審査日	平成 29 年 5 月 10 日	
	主査教授	植田 真一郎 	
	副査教授	垣花 学 	
	副査教授	東 幸仁 	
(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)			
(論文審査結果の要旨)			
上記論文に関して、研究にいたる背景と目的、研究内容、および研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的			
一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) は生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。NO は L-アルギニンから NO 合成酵素 (NOSs) を介して合成されるのみならず、その代謝産物である亜硝酸塩 (NO <sub>2</sub> , nitrite) および硝酸塩 (NO <sub>3</sub> , nitrate) からも合成される。硝酸塩はレタスやほうれん草などの緑葉野菜に多く含有されている。しかし、食事の亜硝酸塩/硝酸塩 (NO <sub>x</sub> ) の不足が病気を引き起こすか否かは知られていない。本研究では、食餌性 NO <sub>x</sub> の長期の不足が代謝症候群を引き起こすという仮説をマウスにおいて検証した。			
2. 研究内容			
この目的のために、通常飼料と L-アルギニン、脂質、炭水化物、蛋白質、カロリー含有量が同一の低 NO <sub>x</sub> 飼料、および NO <sub>x</sub> が未検出の超純水を準備した。低 NO <sub>x</sub> 食 (LND) (低 NO <sub>x</sub> 飼料+超純水) あるいは通常食 (RD) (通常飼料+水道水) を 6 週齢の雄の野生型 C57BL/6J 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ット法で、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。			
申請者らは過去に、NOSs 完全欠損マウスの血漿 NO <sub>x</sub> 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 産生は主に内因性 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 NO <sub>x</sub> 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- $\gamma$ 、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。投与 18 ヶ月までの食餌摂取量は LND 群と RD 群の間で差がなかったことから、摂取カロリーは両群間で同じであることが示唆された。

### 3. 研究の意義と学術的水準

本研究では、食餌中の亜硝酸塩／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が初めて明らかにされた。この機序には、PPAR- $\gamma$  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。

さらに本研究では、カロリー過多がなくても代謝症候群を引き起こす食事成分を初めて同定したと考えられた。

以上、本論文は高い新規性と学術的意義を有しており、学位授与に十分値すると判断された。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。