

ビタミンB6 欠乏時肝臓脂質蓄積とメチオニン代謝異常の関連

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2018-08-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 北川, 絵里奈 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/56221

要 約	
氏 名 Name	北 川 絵 里 奈
題 目 Title of Dissertation	ビタミン B ₆ 欠乏時肝臓脂質蓄積とメチオニン代謝異常の関連
ラットにメチオニン (Met) を負荷したビタミン B₆ (B₆) 欠乏飼料を与えると，高ホモシステイン (Hcy) 血漿となることが明らかとなっている。同時に，肝臓重量が増加し，肝臓に脂質が蓄積する様相が認められたが，その原因は明らかではない。そこで，B₆ 欠乏時の肝臓脂質蓄積は Met 代謝異常と関連することを予測し，B₆ 欠乏時に惹起される肝臓脂質蓄積の原因を解明することを目的として，以下の実験 (Exps. 1~6) を行った。 <u>Exp. 1 : B₆ 欠乏飼料への葉酸，コリン，ホスファチジルコリン添加効果</u> 4 週齢の Wistar 系雄ラットを 5 群に分け ($n=7$)，コントロール飼料，B₆ 欠乏飼料，B₆ 欠乏飼料に Met 代謝に関与する栄養素である葉酸，コリン，ホスファチジルコリン (PC) をそれぞれ添加した飼料を 35 日間与えた。その結果，B₆ 欠乏群では肝臓トリグリセリド含量およびコレステロール含量が増加し，脂質が蓄積した。一方，コリンおよび PC 添加群では肝臓脂質蓄積が改善傾向であった。また，B₆ 欠乏群では血漿 VLDL+LDL コレステロール濃度が低下したが，コリンおよび PC 添加群では回復傾向であった。したがって B₆ 欠乏時には，肝臓から脂質を運搬するリポタンパク質である VLDL の分泌が低下するため肝臓脂質蓄積が惹起された可能性が示された。改善効果は PC の方がコリンより高かった。そこで，Exps. 2~4 ではコリン，PC，さらにコリンの酸化により体内合成されるベタインの添加効果について検討した。 <u>Exps. 2~4 : B₆ 欠乏飼料へのコリン，PC，ベタインの段階的添加効果</u> Exp. 2 では，B₆ 欠乏飼料にコリンを 2, 4, 6 g/ kg 飼料それぞれ添加し，効果を検討した。その結果，4 g/ kg 飼料以上のコリン添加で，肝臓脂質蓄積や血漿 VLDL+LDL コレステロール濃度低下などの脂質代謝異常が有意に改善した。また，肝臓および血漿中で上昇した Hcy がコリン添加により有意に減少した。 Exp. 3 では，B₆ 欠乏飼料に PC を 3.15, 6.3, 12.6 g/ kg 飼料それぞれ添加し，効果を検討した。その結果，6.3 g/ kg 飼料以上の PC 添加で，一連の脂質代謝異常が改善傾向であった。また，肝臓および血漿 Hcy および肝臓 S アデノシルホモシステイン (SAH) の蓄積が PC 添加により改善傾向であった。そのため，B₆ 欠乏時にはコリンや PC が不足することで肝臓脂質蓄積が惹起されることが示唆された。PC は VLDL の構成成分となる。PC 不足により，VLDL 分泌が減少することが予想されたが，PC およびコリンの摂取により，吸収された PC やコリンから合成された PC がリポタンパク質代謝に利用されたと考えられた。さらに，PC からコ	

リン，コリンからベタインが合成されたことで，ベタインのメチル基を基質とした Hcy の再メチル化が増加したため，Hcy の蓄積が改善したと考えられた。

Exp. 4 では，B₆ 欠乏飼料にベタインを 1, 2, 4 g/ kg 飼料それぞれ添加し，効果を検討した。その結果，4 g/ kg 飼料のベタイン添加で，脂質代謝異常が改善傾向であった。また，肝臓および血漿 Hcy，肝臓 SAH の蓄積がベタイン添加により改善傾向であった。ベタイン添加で肝臓脂質蓄積が改善したことから，Met 代謝の改善を介して B₆ 欠乏時肝臓脂質蓄積が改善したことが証明された。また，B₆ 欠乏により肝臓ミクロソーム中のホスファチジルエタノールアミン (PE) が蓄積し，PC/PE 比が低下した。PC の一部は PE のメチル化により合成されるが，B₆ 欠乏時には SAH が蓄積し，PE のメチル化が阻害されるため PC 合成が抑制されたことが示唆された。また，PE 由来の PC は VLDL 合成に必要であるため，PE のメチル化阻害により VLDL 合成および分泌が低下したと考えられた。

Exps. 5 & 6 : B₆ 欠乏飼料へのベタインおよびコリンの添加効果の比較

Exp. 5 では，B₆ 欠乏飼料にベタイン (2 g/ kg) およびコリン (4.3 g/ kg) を物質質量としてそれぞれ 17 mmol/ kg 飼料となるよう統一添加し，改善効果を比較した。その結果，脂質代謝異常およびメチオニン代謝異常がいずれも改善し，添加量が十分であったことが示唆された。

Exp. 6 では両者の添加量を半減し，ベタイン (1 g/ kg) およびコリン (2.15 g/ kg) を物質質量としてそれぞれ 8.5 mmol/ kg 飼料となるよう統一添加し，改善効果を比較した。その結果，コリン添加では Met 代謝異常の改善傾向が認められ脂質代謝異常が改善したが，ベタイン添加ではいずれも有意な改善は認められなかった。したがって，コリンの方がベタインより改善効果が高いことが示された。また，コリン添加により，肝臓ベタイン量が有意に増加した。そのため，コリンを摂取した方が効率良く吸収され，肝臓でベタインとして利用されやすいことが示唆された。

結論として，Met を負荷した B₆ 欠乏時には，肝臓に Hcy が蓄積することで SAH も蓄積し，それにより PE からの PC 合成が低下し，PC/PE 比が低下することが明らかとなった。すなわち B₆ 欠乏により PC 合成が低下することで正常な VLDL 合成が阻害され，肝臓から VLDL 分泌が減少し，肝臓に脂質が蓄積することが示唆された。一方，PC，コリン，ベタインの添加により，肝臓脂質蓄積が改善した。これは，PC からコリン，コリンからベタインが合成されることで，ベタインが Hcy の再メチル化の基質となり Hcy の過剰な蓄積が抑制されたため，一連の代謝異常が改善されたことが示された。改善効果は，物質質量を統一して飼料中に添加した場合，PC，コリン，ベタインの順に高かった。小腸での吸収効率や肝臓での利用率などが影響している可能性が考えられた。