

メタボリックシンドロームの予防対策に期待！

～ 砂糖の取り過ぎは肝臓脂質の代謝リズムの異常によって
中性脂肪をためやすくすることを解明 ～

名古屋大学大学院生命農学研究科の小田 裕昭 准教授を中心とする研究グループは、砂糖（シヨ糖）^{注1)}の取り過ぎによって起こる脂質代謝異常（脂肪肝^{注2)}、高中性脂肪血症^{注3)}は、肝臓の脂質代謝の概日リズム^{注4)}が乱されることにより、中性脂肪を蓄積しやすくなるというメカニズムを報告しました。

これまで、メタボリックシンドロームは、エネルギーの過剰摂取（食べ過ぎ）や運動不足が原因と考えられてきましたが、最近では、砂糖（シヨ糖や異性化糖^{注5)}を含む飲料などの糖）の取り過ぎが原因であることが明らかになってきました。2015年、WHOは砂糖による健康被害を抑えるため、1日の砂糖摂取をエネルギー摂取の5%未満にする指針を出しました。これは1日小さじ6杯分程度です。しかし、砂糖の取り過ぎによって、なぜ、脂肪肝や高中性脂肪血症が起こるのか、その分子メカニズムは未だによくわかっていません。

本研究では、砂糖の取り過ぎは、肝臓脂質合成^{注6)}の概日リズムを狂わせることによって脂質合成を増幅・促進することを突き止めました。また、この作用は砂糖を構成する果糖^{注7)}によるものであることが判明し、砂糖の取り過ぎが脂肪肝や高中性脂肪血症などを引き起こすメカニズムも明らかにしました。

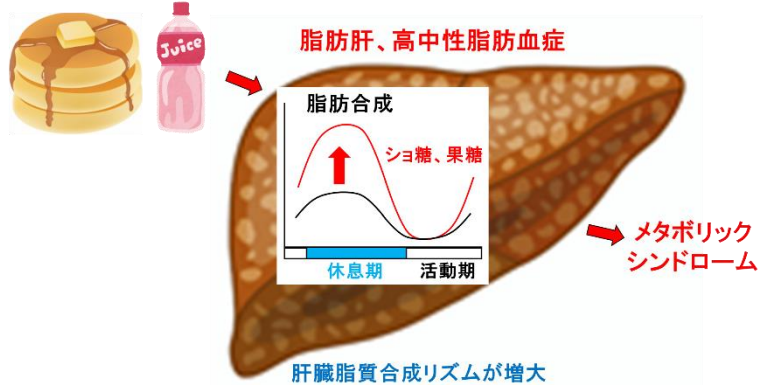
この研究成果により、砂糖の取り過ぎによるメタボリックシンドローム^{注8)}予防の対策が期待されます。

この研究成果は、令和元年9月3日付け米国生化学分子生物学会誌「J. Biol. Chem.」電子版に掲載されました。

【ポイント】

現在、砂糖（シヨ糖）などの果糖を含む糖の取り過ぎはメタボリックシンドロームの主要な原因と考えられています。肥満によるメタボリックシンドロームと異なり、砂糖の取り過ぎによる脂肪肝や高中性脂肪血症が「やせ型」のメタボリックシンドロームを誘発すると考えられています。

シヨ糖、果糖の取りすぎ



しかし、メカニズムが分かっていませんでした。今回、実験動物を用いて、概日リズムに同調して制御される脂質合成が時間依存的に誘導されるためであることを明らかにしました。これまで教科書に書かれていたこととは異なり、概日リズムに依存的な脂質合成の亢進が脂肪肝や高中性脂肪血症の原因であることが分かりました。

【研究背景と内容】

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性^{注9)}を基盤とする生活習慣病の前段階の未病状態であり、生活習慣の改善により元に戻ることができると考えられています。これまで、メタボリックシンドロームの原因は、エネルギーの過剰摂取や動物性油脂の過剰摂取などが主な要因であると考えられてきました。ところが、最近になって、砂糖（シヨ糖）や異性化糖などの果糖を多く含む糖の取り過ぎが主要な原因の一つであることが分かってきました。実際には、食品に元から含まれている糖ではなく、後から添加する糖（加糖^{注10)}）の過剰摂取が問題と考えられています。

そのため、2015年にWHOは1日の砂糖の摂取を摂取エネルギーの5%未満にするよう指針を出しました。それは、小さじ6杯分の砂糖（約24g）に相当します。

これまで、砂糖の過剰摂取の問題^{注11)}は、そのメカニズムが明らかにされていないため、あまり問題視されてきませんでした。

昨年、研究グループでは、時間栄養学的研究^{注12)}によって摂食時間を日中の活動時間帯だけに制限することにより、砂糖の過剰摂取による脂質代謝異常（脂肪肝、高脂血症）が改善されることを報告しました。今回はラットを用いて、砂糖の取り過ぎによる脂質代謝異常のメカニズムを解明しました。肝臓の脂質代謝は日周リズムを示しますが、その脂質合成のリズムの振幅が砂糖の取り過ぎにより増大することによって、脂質合成が促進することが原因であることを突き止めました。この作用は、シヨ糖を構成する果糖によることも明らかにしました。シヨ糖を構成する果糖とブドウ糖は、わずかな構造上の違いがあるだけにもかかわらず、代謝に及ぼす影響が大きく異なり、それに体内時計が関係あることが分かりました。大学で使用される主な生化学系の教科書には、半世紀前の結果が記載されており、今回の研究成果により、それを修正することができました。さらに、砂糖の取り過ぎによるメタボリックシンドロームの予防への手がかりになるものと期待されます。

【成果の意義】

デザートは別腹というように、甘味には特別な魅力があります。一方、現在、問題となっているメタボリックシンドロームの大きな原因は、その砂糖の取り過ぎであることが分かってきました。しかし、砂糖による脂質代謝異常やそれに続くメタボリックシンドロームのメカニズムは解明されておらず、十分な対策が練られていないのが現状です。

今回、そのメカニズムの一端が明らかになったことで、砂糖の取り過ぎによるメタボリックシンドロームの予防に役立つものと期待されます。

【用語説明】

注1) 砂糖 (ショ糖) : 一般にショ糖のことを指し、ショ糖はブドウ糖と果糖が結合した二糖類

注2) 脂肪肝 : 肝臓に中性脂肪がたまる状態です。脂肪肝が進行すると、非アルコール性脂肪性肝炎に至り、肝硬変、肝がんへ移行する可能性も指摘されています。脂肪肝自身がインスリン抵抗性を引き起こします。

注3) 高中性脂肪血症 : 血中に脂肪がたまる高脂血症の一つで、高コレステロール血症と同様に動脈硬化症の原因になると考えられています。

注4) 概日リズム : 時計遺伝子によって作られる体内時計が示す約1日のリズム。

注5) 異性化糖 : 果糖ブドウ糖液糖とも呼ばれます。デンプンを加水分解して、ブドウ糖に変えて、そのおよそ半分を果糖に異性化させることで、砂糖と同様な甘さを安価で提供できるようにしたものです。ジュースでは主にこの異性化糖が用いられています。

注6) 肝臓脂質合成 : 肝臓は脂質合成の中心臓器で、糖質から合成した脂質を自ら蓄えたり、血中に放出して、他の臓器が利用します。肝臓脂質合成も概日リズムを示します。脂質合成が亢進しすぎると、肝臓や血中に中性脂肪がたまることとなります。

注7) 果糖 : ブドウ糖とわずかに化学構造が異なるものの代謝が少し異なるため、身体に大きな影響を及ぼすことが分かっています。しかし、その機構は良く分かっていませんでした。

注8) メタボリックシンドローム : 生活習慣病の前段階の未病状態で、太っていることを指すかのようにいわれることもありますが、インスリン抵抗性を基盤とした状態です。食事や運動によって元に戻ることができる状態と考えられています。日本人では、あまり肥満でなくてもメタボリックシンドロームになることが分かっています。

注9) インスリン抵抗性 : インスリンが効きにくくなる状態を指し、メタボリックシンドロームの基盤となります。肥満になると引き起こされますが、脂肪肝によっても起こります。

注10) 加糖 : 後で食品に加えた砂糖もしくは異性化糖を指します。

注11) 砂糖の過剰摂取の問題 : 砂糖もしくは、果糖の過剰摂取は肝臓に脂肪がたまる脂肪肝、血中に脂肪がたまる高中性脂肪血症を引き起こします。また、インスリン抵抗性、高尿酸血症も引き起こします。未だ十分にメカニズムが解明されていません。

注12) 時間栄養学 : 体内時計は主に光によって同調されていると考えられてきました

が、最近の知見から食事が最も強い同調因子として働いていることがわかりました。この体内時計と食事を研究する学問分野です。食べるものによっても体内のリズムが変化します。

【論文情報】

雑誌名 : J. Biol. Chem. (2019)

論文タイトル : Circadian rhythm-dependent induction of hepatic lipogenic gene expression in rats fed a high-sucrose diet

(スクロース過剰は概日リズム依存的に肝臓脂質合成遺伝子を誘導する)

著者 : Shumin Sun, Fumiaki Hanzawa, Daeun Kim, Miki Umeki, Syunsuke Nakajima, Kumiko Sakai, Saiko Ikeda, Satoshi Mochizuki, and Hiroaki Oda

DOI: [10.1074/jbc.RA119.010328](https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010328)