

## 様式3

## 神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

令和元年 5 月 8 日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 関西学院大学 理工学部 生命医化学科  
職 名 助教  
研究代表者名 大黒 亜美

下記のとおり平成 30 年度の共同利用研究成果を報告します。

## 記

(課題番号: 302002 )

1. 共同利用研究 課題名	糖尿病における不飽和脂肪酸酸化体の生理機能検討		
2. 共同利用研究 目的	生活習慣病の予防に有効であるとされるドコサヘキサエン酸(DHA)などの不飽和脂肪酸は、生体内の酵素によって様々な酸化体へと代謝される。本研究では、これら酸化体の生理作用を解明するため、DHA 酸化体の糖尿病における作用を明らかにすることを目的とする。		
3. 共同利用研究 期間	平成 30 年 4 月 1 日 ~ 平成 31 年 3 月 31 日		
4. 共同利用研究組織			
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担
(研究代表者) 大黒 亜美	関西学院大学	助教	実験を主に遂行する。
(分担研究者) 今石 浩正 今岡 進	神戸大学 関西学院大学	教授 教授	疾患モデル動物の作製を行う。 実験アドバイスをを行う。
5. センター内受入研究者	研究部門・ 分野名	シグナル分子応答研究 部門	氏 名 今石 浩正 教授

※ 次の6~9の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6~9の項目全体では1頁に収めて下さい。

(課題番号: 302002 )

#### 6. 共同利用研究計画

日本における糖尿病患者は年々増加しており、近年では糖尿病と疑われる成人が1000万人に上ることが厚生労働省より発表されている。糖尿病発症に深く関わる要因の一つとして食生活があり、魚介類に含まれるドコサヘキサエン酸(DHA)などの $\omega$ -3不飽和脂肪酸の摂取は、肥満レベルの低下や、血圧を抑制することで糖尿病の予防に有効であるとされている。また近年では、糖尿病は、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の発症リスクを増加させることが示されており、DHAがこれらの疾患の予防や症状の緩和に重要であるとの報告もある。しかしその作用機序は不明な点が多い。本研究ではこれらDHAの作用について、生体内でチトクロームP450により産生されるDHAエポキシ体の作用が重要ではないかと考え、糖尿病モデルラットを用いてその効果を明らかにすることを目的とした。DHAエポキシ体は、生体内において可溶性エポキシド加水分解酵素(sEH)によってジオール体へと代謝されることが明らかとなっており、本研究では、DHAと同時にsEHの活性阻害剤を摂取することによる効果を検討した。

#### 7. 共同利用研究の成果

II型糖尿病モデルラットであるGoto-Kakizaki(GK)ラット7週齢雄において、DHA(10mg/kg/day)、またはDHAとsEHの阻害剤であるTPPU(0.3mg/kg/day)を共に摂取させ13週齢まで各週の体重及び血糖値を測定した。またグルコース負荷試験による血糖値やインスリン量の変化を定量した。その結果、DHA投与群ではDHA投与期間が長くなるほど、非投与群に比べて、体重増加の割合が抑制された。また空腹時血糖値は、DHA投与群で非投与群に比べて減少していた。しかしこれらの効果について、sEH阻害剤との併用による有意な効果は見られなかった。従って、これらの作用についてDHAの関与は示唆されるが、DHAエポキシ体は関与しない可能性がある。またグルコース負荷試験においては、Wistarラットに比べてGKラットではグルコース負荷後の血糖値の顕著な上昇がみられたが、DHA及びsEH阻害剤の顕著な効果は見られなかった。一方、13週齢におけるGKラットの脳における酸化ストレス応答因子Nrf2の発現量はWistarラットに比べて減少しており、GKラットにDHA及びsEH阻害剤を併用して摂取させた群においては、Nrf2発現量は非投与群のGKラットに比べて増加していた。また脳内の炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ のmRNA量が、GKラットではWistarラットに比べて増加しており、この増加はDHA及びsEH阻害剤の摂取により抑制される傾向がみられた。Nrf2は酸化ストレスや炎症を抑制することで神経細胞の保護作用を示し、Nrf2活性化は神経障害疾患にも有効であるとの報告がある。DHAエポキシドの合成に重要なCYP2C23の発現も脳で確認できたことから、DHAエポキシ体は、脳においてNrf2増加させる作用が示唆され、今後そのメカニズム解明と、実際に糖尿病における脳機能への影響も検討する予定である。

#### 8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本センターの担当教員の氏名の記載、又はこの共同利用研究に基づくと記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

##### 研究論文発表

Oguro A, Inoue T, Kudoh SN and Imaoka S. 14,15-epoxyeicosatrienoic acid produced by cytochrome P450s enhances neurite outgrowth of PC12 and rat hippocampal neuronal cells. *Pharmacology Research & Perspectives*, 6(5):e00428 2018

Yamamoto R, Muroi K and Imaishi H. Serum derived from ulcerative colitis mouse changes the metabolism of the fluorescent substrate by P450 depending on the degree of disease progression *Chem Biol Interact* 290,88-98,DOI 10.1016/j.cbi.2018.05.012

##### 学会発表

大黒亜美 井上巧 工藤卓 今岡進

アラキドン酸及びDHAのエポキシ体が神経細胞の機能に及ぼす効果の検討

第41回日本分子生物学会年会 2018年11月29日

#### 9. 共同利用研究に関連した受賞、博士学位論文の取得、大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。

該当なし