

論 文 内 容 要 旨

題目 Daily Coffee Intake Inhibits Pancreatic Beta Cell Damage and Nonalcoholic Steatohepatitis in a Mouse Model of Spontaneous Metabolic Syndrome, Tsumura-Suzuki Obese Diabetic Mice

(メタボリックシンドロームモデルマウス、TSOD マウスにおいて、日常的なコーヒー摂取は膵臓β細胞へのダメージ及び非アルコール性脂肪肝を抑制する)

著者 Syunsuke Watanabe, Tetsuyuki Takahashi, Hirohisa Ogawa, Hisanori Uehara, Takaaki Tsunematsu, Hayato Baba, Yuki Morimoto, Koichi Tsuneyama
平成 29 年 3 月 30 日発行
Metabolic Syndrome and Related Disorders 第 15 巻第 4 号
170 ページから 177 ページに発表済

内容要旨

メタボリックシンドロームは最も重要な健康問題の一つであり、肥満によってインスリン抵抗性、高脂血症、糖尿病など様々な病気が発症しうる。肝臓では非アルコール性脂肪肝(NASH: non-alcoholic steatohepatitis)が発症し、それはしばしば肝細胞癌へ進展する。我々は最近確立した動物モデル、自然発生的にメタボリックシンドローム、NASH、肝細胞癌を発症する Tsumura-Suzuki obese diabetes mice (TSOD マウス)を用いて、ヒトが通常摂取する程度の少量のコーヒー摂取におけるメタボリックシンドロームに対する影響を検討した。オスの TSOD マウスを control 群と coffee 群(1日当たり 0.25mg のカフェインと 1.5mg のクロロゲン酸を摂取)、caffeine-free 群(1日当たり 1.5mg のクロロゲン酸を摂取)に分け、体重と尿糖を毎月測定、6ヶ月齢で肝針生検にて病理組織学的検討した後、11ヶ月齢で sacrifice し、血糖と脂質の測定、および内臓脂肪と膵臓、肝臓の組織病理学的解析を行い、以下の結果を得た。

- 1) いずれの群も 4 週齢より肥満を呈し、コーヒー摂取量による有意差は全研究期間において観察されなかった。また、脂肪細胞のサイズや数、マクロファージの数に有意差は見られなかった。
- 2) いずれの群も 4ヶ月齢以降に尿糖が出現し、control 群と caffeine-free 群で徐々に悪化する傾向が見られた。一方 coffee 群では尿糖の減少と改

様式(8)

善が見られた。膵臓では control 群と比較し、他 2 群、特に coffee 群で膵島の破壊が軽度であった。

- 3) コレステロールと中性脂肪は対照群に比べ、coffee 群と caffeine-free 群でより高い傾向が見られたが、有意差は確認されなかった。
- 4) 6 ヶ月齢で針生検材料を用いて NASH の程度を評価した。検体が少量のため脂肪変性や炎症の程度が評価できなかったが、肝細胞障害の程度を反映するブルーニングは、control 群に比べ coffee 群と caffeine-free 群で軽度であった。
- 5) 11 ヶ月齢で肝臓の病理組織学的検討を行った。脂肪変性、炎症、ブルーニングの程度から算出される NAS スコアは各群に有意差が見られなかったが、線維化の程度が control 群と coffee 群に比して caffeine-free 群で軽快していた。control 群では 40%に肝細胞癌が出現したが、Caffeine-free 群、coffee 群では 20%と頻度が低い傾向が見られた。

以上の結果から、少量のコーヒー摂取において、膵島の障害が軽減し、肝臓の線維化や腫瘍発生が抑制される可能性が示された。これらの効果は含有成分であるカフェインやポリフェノールの双方に起因すると考えられたが、抗線維化効果はカフェインではなくポリフェノールにより強化されると考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1414 号	氏名	渡邊 俊介
審査委員	主査 石澤 啓介 副査 香川 典子 副査 石丸 直澄		

題目 Daily Coffee Intake Inhibits Pancreatic Beta Cell Damage and Nonalcoholic Steatohepatitis in a Mouse Model of Spontaneous Metabolic Syndrome, Tsumura-Suzuki Obese Diabetic Mice
 (メタボリックシンドロームモデルマウス、TSOD マウスにおいて、日常的なコーヒー摂取は膵臓β細胞へのダメージ及び非アルコール性脂肪肝を抑制する)

著者 Syunsuke Watanabe, Tetsuyuki Takahashi, Hirohisa Ogawa, Hisanori Uehara, Takaaki Tsunematsu, Hayato Baba, Yuki Morimoto, Koichi Tsuneyama

平成 29 年 3 月 30 日発行 Metabolic Syndrome and Related Disorders 第 15 巻第 4 号 170 ページから 177 ページに発表済
 (主任教授 常山 幸一)

要旨 メタボリックシンドローム (MS) は世界で最も重要な健康課題の一つであり、肥満を契機に様々な疾患が引き起こされる。その肝臓での表現型は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) であり高頻度に肝硬変、肝細胞癌 (HCC) へ進展する。最近、疫学的研究により、日常的なコーヒー摂取がウイルス肝炎関連 HCC の発症リスクを軽減させる可能性が示された。コーヒーは嗜好品として無理なく長期間の摂取が可能であり、MS 関連 HCC の予防・治療への応用が期待される。

そこで申請者らは、自然発症 MS-NASH-HCC モデルマウスである TSOD マウスを用いて、日常的に摂取しうる量 (ヒトに換算して一日 5 杯程度) のコーヒー摂取による MS の諸症状の予防効果を検証した。コーヒーはカフェイン入のもの (coffee 群)

とカフェインレスのもの(caffeine-free 群)を用い、コーヒーを摂取しない対照群と比較検討した。

得られた結果は以下のとおりである。

1. Coffee 群、caffeine-free 群のいずれも、control 群に比して肥満や高脂血症の改善は見られなかった。
2. Coffee 群では caffeine-free 群や control 群に比して、尿糖が低値であり、膵島の破壊の程度も軽度であった。
3. Coffee 群、caffeine-free 群のいずれも、6ヶ月齢で肝細胞障害の程度を示すブルーニングのスコアが低値であった。
4. 11ヶ月齢の肝臓では3群間で NASH スコアに有意差は見られなかったが、caffeine-free 群では coffee 群や control 群に比して線維化の程度が軽度であった。また、control 群で 40%に HCC が出現していたが、coffee 群、caffeine-free 群のいずれも 20%と頻度が低い傾向が見られた。

以上の結果から、少量のコーヒー摂取において、膵島の障害が軽減し、肝臓の線維化や腫瘍発生が抑制される可能性が示された。これらの効果は含有成分であるカフェインによって何らかの影響を受けているものと考えられるが、カフェイン以外の含有成分の影響も否定できない。今後、コーヒー含有成分のさらなる詳細な解析が課題である。

本研究は今後の MS/NASH/HCC の新しい予防法、治療法の開発研究に寄与するところ大と考えられ、学位授与に値すると判定した。