

## 論文の内容の要旨

### 短期間の絶食による減量が代謝機能に及ぼす影響

#### Effects of short-term fasting-induced weight loss on metabolic functions

野中 雄大

#### 背景および目的

肥満は、余剰なエネルギーが脂肪として蓄積することで生じるが、特に内臓脂肪の過剰蓄積は、インスリン抵抗性を引き起こし、糖尿病に繋がる。そこで、肥満者においては、内臓脂肪を減らし、糖尿病を予防するために減量を行うことが勧められている。一方、非肥満者でも、より健康的な状態を維持することや、理想とする体形・体重の獲得のためという理由から減量を行う者が増加しており、減量は肥満者だけではなく、健康な人々にとっても興味・関心の高い事柄となっている。

一般的によく知られている減量方法として、毎日のエネルギー摂取量を～30%程度制限する方法が挙げられる（Calorie Restriction 法：CR 法）。このような減量を行うことで、体重が効果的に減少することが数多くの研究により明らかとなっている。しかしながら、この減量方法では、長期間にわたって食欲が満たされないことから、モチベーションを保つことが難しく、継続率が低くなることが報告されている。そこで、CR 法に代わる減量方法として、短期間の絶食によって急激に体重を減らす減量法（FAST 法）が近年注目を集めている。しかしながら、FAST 法によって体重が大きく減少したとしても、安全かつ効果的な減量方法であるのかは必ずしも明らかではない。特に、これまでに広く行われてきた CR 法による減量の効果との直接的な比較がほとんど行われていないため、肥満者に対して FAST 法によって CR 法と同程度に体重を減少させた場合に、内臓脂肪が減少し、糖代謝機能を同様に高めることができるのかは明らかとなっていない。また、健康的な非肥満者が減量を行った場合には、体脂肪量が少ないことから、エネルギー不足を補うために筋タンパク質の分解が亢進し、筋萎縮が生じる可能性が高まるが、FAST 法と CR 法で同程度に減量を行った場合に、どちらの減量法が骨格筋量を維持できるのかは明らかとなっていない。

そこで、本研究では、近年注目されている FAST 法による減量が代謝機能に及ぼす影響について、これまで広く行われてきた CR 法による効果と直接比較検討することを目的とした。まず、研究課題 1 として、肥満者の減量を想定し、高脂肪食を負荷したラットを対象として、FAST 法と CR 法により同程

度に体重を減少させた場合の骨格筋、膵臓および全身の糖代謝機能に対する影響を検討した。研究課題 2 では、非肥満者が減量を行った場合を想定し、通常食を摂取させたラットに対して、研究課題 1 と同様に FAST 法と CR 法で同程度に体重を減少させた際の骨格筋重量および筋タンパク質量に及ぼす影響について検討した。

## 研究課題 1 : FAST 法による減量が肥満ラットの糖代謝機能に及ぼす影響

### 【実験 1】

実験 1 では、生体内で最大の血糖処理器官である骨格筋の糖取り込み能力を評価した。肥満を誘発するために高脂肪食を 2 週間摂取させた Wistar ラットを 1) 高脂肪食を引き続き 2 週間自由摂取するコントロール群 (CON 群)、2) 2 週間にわたり 1 日の高脂肪食の摂取量を CON 群の 70% に制限することで減量を行う群 (CR 群)、3) 11 日間は CON 群と同様に高脂肪食を自由摂取し、最後の 3 日間に絶食を行うことで短期間に体重を減少させる群 (FAST 群) の 3 群に分けた。飼育期間終了後、前肢の滑車筋を摘出し、糖取り込み速度を測定した。その結果、体重および腹腔内脂肪は両減量群で同程度に減少した。滑車筋のインスリン刺激による糖取り込み速度および糖輸送体 GLUT-4 の発現量は、CON 群と CR 群の間に有意な差はなかったが、FAST 群では CON 群および CR 群に比べて有意に高い値を示した (図 1 A, B)。したがって、FAST 法による減量は骨格筋の GLUT-4 発現量を増加させることで、骨格筋の血糖取り込み能力を高める可能性が示唆された。

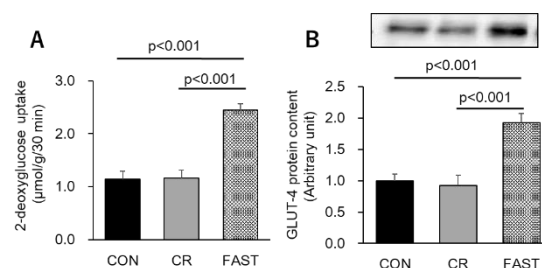


図 1 滑車筋における糖取り込み速度 (A) および GLUT-4 発現量 (B)

### 【実験 2】

実験 1 により、FAST 法による減量は、骨格筋の糖代謝機能が高めることが明らかとなった。そこで、実験 2 では経口糖負荷試験 (OGTT) により、FAST 法による減量が全身の糖代謝機能に及ぼす影響について検討した。なお飼育方法は実験 1 と同様の方法を用いた。FAST 群では他の 2 群と比較して、OGTT 時の血漿グルコース曲線下面積 (Area Under the Curve: AUC) 値が有意に高い値を示し、糖代謝機能の低下が認められた (図 2A, B)。その際、FAST 群では血漿インスリン AUC 値が他の 2 群と比較して有意に低い値を示し (図 2C, D)、また、インスリン分泌機能の指標となる血漿 C ペプチド濃度も、CON 群と比較して有意に低い値

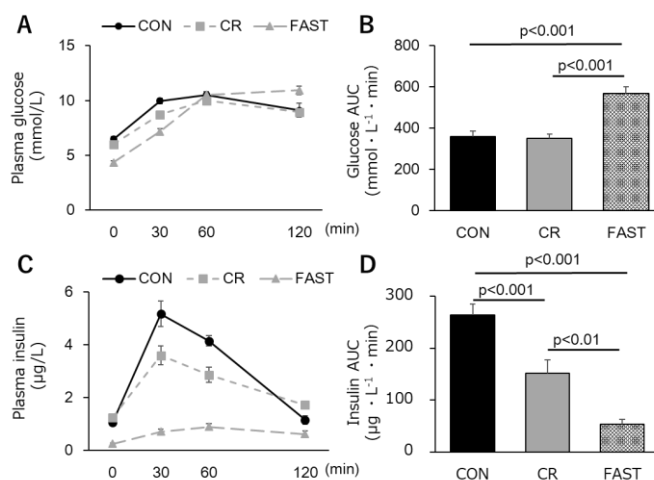


図 2 経口糖負荷試験中における血漿グルコース (A)、インスリン (B) の動態および曲線下面積 (AUC; B, D)

を示した。したがって、FAST 法による減量は、血糖低下作用をもつインスリンの分泌機能を低下させることで、全身の糖代謝機能を低下させることが明らかとなった。

一方、CR 群においても、OGTT 中の血漿インスリン濃度の AUC 値は、CON 群に比べて有意に低い値を示したが、血漿グルコース濃度の AUC 値は CON 群と同程度であった。したがって、CR 群では、より少ないインスリン量で血糖の処理を行えており、インスリン抵抗性を軽減させたと考えられる。

### 【実験 3】

実験 2 により CR 法と同程度に体重・腹腔内脂肪量を減少させても、FAST 法による減量では、インスリン分泌機能さらには全身の糖代謝機能を低下させることが明らかとなった。そこで実験 3 では、FAST 法によるインスリン分泌機能低下のメカニズムを明らかにするために、実験 1・2 と同様の方法で飼育したラットから膵臓を摘出し、膵臓内のインスリン含量およびインスリン分泌に関わるタンパク質発現量を検討した。その結果、FAST 群では CON 群と比較して膵臓重量が有意に低い値を示したものの、膵臓内の総インスリン含量は 3 群間で有意な差は認められなかった。したがって、FAST 法による減量を行った場合でも、膵臓内のインスリン含量は十分に維持されており、FAST 群で認められたインスリン分泌の低下には、インスリンを放出させる過程の減弱が関与していると考えられる。そこで、膵臓からのインスリン分泌の制御に関与する GLUT-2 発現量を測定した結果、FAST 群では CON 群と比較して有意に低い値を示した (図 3)。したがって、同程度の減量を行った場合でも、CR 法では全身の糖代謝機能の向上がみられるのに対して、FAST 法による減量は、骨格筋の血糖取り込み能力を高めるものの、膵臓における GLUT-2 発現量が減少することでインスリン分泌機能が低下し、全身での糖代謝機能を低下させることが明らかとなった。

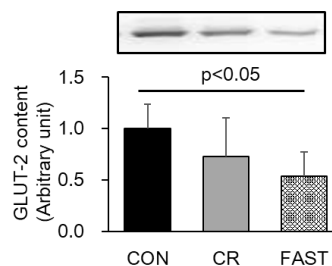


図 3 膵臓における GLUT-2 発現量

### 研究課題 2 : FAST 法による減量が非肥満ラットのタンパク質代謝に及ぼす影響

本研究課題では、非肥満者の減量を想定し、体脂肪量が少ない Fischer-344 ラットを対象として、FAST 法による減量が骨格筋重量に及ぼす影響について CR 法による減量と比較検討することを目的とした。そこで、通常食を与えたラットを、研究課題 1 と同様に CR 群と FAST 群に分け、体重を同程度に減少させた。その結果、遅筋線維優位型のヒラメ筋では、解剖時の筋重量および筋タンパク質量に 3 群間で有意な差は認められなかった。一方、速筋線維優位型の足底筋では、CON 群と CR 群の間に有意な差は認められなかったが、FAST 群の筋重量および筋タンパク質量は CON 群に比べて有意に低い値を示した (図 4A)。したがって、FAST 法による減量を行った場合には、速筋線維優位型の骨格筋において筋萎縮を引き起こす可能性が示唆された。

また、足底筋においては、オートファジー系によるタンパク分解の指標である LC3-II/LC3-I 値およ

ピユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク分解の指標であるポリユビキチン化タンパク質濃度が、両減量群で CON 群に比べて有意に高い値を示し、筋萎縮が認められた FAST 群においては CR 群よりも有意に高い値を示した (図 4B,C)。さらに、骨格筋重量および筋タンパク質量とこれら 2 つのタンパク質分解系の指標の間には、高い負の相関関係が認められた。したがって、非肥満ラットにおいて同程度に減量を行った場合でも、CR 法に比べて FAST 法による減量では、主要なタンパク質分解系の活性が著しく亢進することで骨格筋重量の減少が生じる可能性が示唆された。

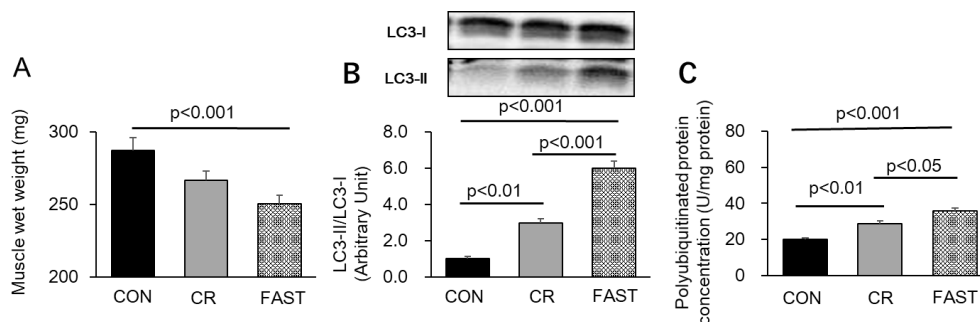


図4 足底筋重量 (A) LC3-II/LC3-I 値 (B) polyubiquitinated protein concentration (C)

## 結論

本研究では、肥満および非肥満ラットを対象として、FAST 法による減量が代謝機能に及ぼす影響について、一般的に広く行われている CR 法による減量と比較検討した。肥満ラットを対象に行った研究課題 1 では、CR 法による減量では、全身の糖代謝機能の向上が認められたのに対して、FAST 法による減量を行った場合には、骨格筋の糖代謝機能を高めるものの、膵臓における GLUT-2 発現量が減少することで、インスリン分泌機能が低下し、全身の糖代謝機能をむしろ低下させる可能性が示唆された。また、非肥満ラットを対象として行った研究課題 2 では、FAST 法による減量を行った場合には、CR 法で減量を行った場合と比較して、オートファジー系およびユビキチン-プロテアソーム系という主要なタンパク質分解機構の活性をより亢進させることで、筋タンパク質量および筋重量の減少を引き起こす可能性が示唆された。

以上の結果から FAST 法による減量は、CR 法による減量と同程度に減量を行った場合であっても肥満者および非肥満者どちらにおいても、代謝機能を低下させる可能性が示唆された。