

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名：野中 雄大

肥満者においては、糖尿病をはじめとする代謝疾患の原因となる内臓脂肪を減らす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・体重の獲得を目的として積極的に減量を行う者が増加しており、減量は近年、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 3 割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し、代謝機能が向上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知られている。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、肥満者に対して FAST 法による減量を行った場合に、内臓脂肪が減少し、CR 法を行った場合と同様に糖代謝機能が向上するのかが明らかとなっていない。また、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。その際、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が明らかとなっていない。そこで本論文では、近年注目されている FAST 法による減量がこれらの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主な目的としている。

まず、研究課題 1 では、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糖代謝機能の変化を検討している。高脂肪食を摂取させた肥満ラットに対して、CR 法 (2 週間にわたり 1 日の摂取量を 70% に制限する)、もしくは FAST 法 (飼育期間の最終 3 日間に絶食を行う) によって同程度に体重を減少させた。その結果、FAST 法による減量を行ったラットでは、腹腔内脂肪量の減少だけではなく、骨格筋において糖輸送体 GLUT-4 の増加が認められ、インスリン刺激による糖取り込み能力も向上していた。しかしながら、経口糖負荷試験を行ったところ、CR 法を行ったラットでは、インスリン感受性の亢進が認められたのに対して、FAST 法を行った群では、血漿グルコース濃度の曲線下面積 (AUC) が、減量を行わなかった対照群に比べて有意に高い値を示し、全身の糖代謝機能の低下が認められた。さらに、糖負荷試験時の血漿インスリンおよび C ペプチド濃度の AUC も、FAST 法を行った群で有意に低い値を示したことから、FAST 法による減量後には

インスリン分泌機能の低下が生じている可能性が示唆された。そこで、インスリン分泌器官である膵臓を分析したところ、膵臓に含まれるインスリン含量に対する影響は認められないものの、FAST 法を行った群では糖輸送体 GLUT-2 の減少が認められた。したがって、FAST 法による減量は、骨格筋の血糖取り込み能力を向上させるものの、膵臓における GLUT-2 発現量の減少を介してインスリン分泌機能、さらには全身での糖代謝機能を低下させる可能性が高いことが明らかとなった。

次に、研究課題 2 では、非肥満者の減量を想定し、体脂肪量の少ないラットを対象として、FAST 法および CR 法による減量が骨格筋のタンパク質代謝および筋重量に及ぼす影響について検討している。普通食を摂取しているラットに対して、研究課題 1 と同様に CR 法と FAST 法によって同程度に減量を行わせた。その結果、遅筋線維優位型のヒラメ筋では、筋重量および筋タンパク質量に対する両減量法による影響は認められなかった。一方、速筋線維優位型の足底筋では、CR 法による減量の影響は認められなかったが、FAST 法による減量を行ったラットでは、筋重量および筋タンパク質量が減量を行わなかった対照群に比べて有意に低い値を示した。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が生じる可能性が示唆された。そこで、FAST 法による減量で速筋線維優位型の骨格筋において萎縮が生じた原因を解明すべく、筋タンパク質代謝に関する因子について分析を行った。その結果、オートファジー系およびユビキチン-プロテアソーム系、それぞれの系によるタンパク質分解の指標である LC3-II/LC3-I 比およびポリユビキチン化タンパク質濃度が、FAST 法による減量を行った群の足底筋において、CR 法を行った群および対照群に比べて有意に高い値を示し、さらに骨格筋重量および筋タンパク質量とこれらの指標の間にも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ことが示唆された。

以上のように、本論文では、同程度の減量を行った場合であっても、FAST 法と CR 法とでは代謝機能に対して異なる影響が生じること、さらには、FAST 法による減量は、肥満および非肥満者モデルのどちらにおいても、代謝機能を低下させることを、メカニズムも含めて明らかにしており、一般社会への応用性もある知見であると考えられる。したがって、本審査委員会は、博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定した。