

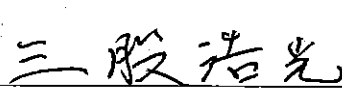





学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 4 4 1 号	氏 名	西村 順子
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	 
		副査氏名	 
		副査氏名	 
<p>論文題目 Isoleucine prevents the accumulation of tissue triglycerides and upregulates the expression of PPARα and uncoupling protein in diet-induced obese mice</p> <p>論文掲載誌名 The journal of nutrition</p> <p>Branched chain amino-acids(BCAA)による糖脂質代謝等の改善効果が報告されており、本研究では high-fat diet 投与下で BCAA の一つであるイソロイシンによる脂肪組織や肝臓骨格筋における糖脂質代謝への作用を検討した。イソロイシン投与群では非投与対照群に比し体重増加の抑制、血清インスリンの低下、白色脂肪組織の重量増加の抑制、同組織ではレプチン量が低値に対しアディポネクチン量は高値を呈し、肝臓・骨格筋における中性脂肪の低下、PPARα、CD36、UCP2or3 の増加が認められた。一方、血糖値、血清中の中性脂肪と遊離脂肪酸には有意差はなかった。</p> <p>これらの結果に基づき、学位申請者らはイソロイシン群で認められたアディポネクチン増加と肝と骨格筋の中性脂肪減少とがインスリン抵抗性の改善に結びついていると考え、さらに PPARα の活性化が UCP2or3 の増加を誘発し、それらが FFA の酸化を亢進させ各組織の中性脂肪減少を引き起こしていると考えている。肝や骨格筋の CD36 の増加が FFA の取り込みを亢進させているとしている。これらからイソロイシンは肝や骨格筋、白色脂肪それぞれに作用し、糖脂質代謝改善効果を示しており今後糖脂質代謝異常に対する新たな治療方法となりうる可能性を示唆する結果が得られたと結論している。</p> <p>しかしイソロイシンが白色脂肪増加を抑える機序、血清中ではなく組織中の中性脂肪減少がインスリン抵抗性を改善する機序、UPC 増加が FFA の酸化に結びつく機序、FFA は肝や骨格筋で実際に酸化亢進しているのか否か等等は不明のままである。結局イソロイシンを認識する分子は何でそれが種々のシグナル伝達系にいかに関与するかの基本的知見に欠けているままイソロイシン投与下で種々の測定を行っているので、得られた data を系統的体系的に理解するには不十分といわざるを得ない。</p> <p>本研究は BCAA の一つであるイソロイシン投与がその具体的な機序は不明であるものの、肝や骨格筋、白色脂肪それぞれに作用し、糖脂質代謝改善効果を示しており糖脂質代謝異常に対する新たな治療方法となりうる可能性は十分あり、今後の発展を期待して審査委員は本論文を学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 西村 順子

論 文 題 目

..... Isoleucine prevents the accumulation of tissue triglycerides and upregulates
..... the expression of PPAR α and uncoupling protein in diet-induced obese mice

..... (分岐鎖アミノ酸イソロイシンによる食餌誘導性肥満モデルマウスにおける
..... 組織中の中性脂肪の蓄積の改善と PPAR α 、UCP 発現の促進効果)

要 旨

..... 【目的】分岐鎖アミノ酸製剤(BCAA)による肝や骨格筋における脂質代謝改善効果が報告されているが、
..... 特に、BCAA のなかでもロイシンによる糖脂質代謝改善効果の報告が見られている。

..... 今回、食餌誘導性肥満モデルマウスに対し、BCAA のひとつであるイソロイシンを用い、肝、骨格筋、
..... 脂肪組織における糖脂質代謝への影響を検討した。

..... 【方法】8週齢の雄性の C57BL/6J マウスを用い、高脂肪食(45% high fat diet)を4週間与え、食餌誘
..... 導性肥満モデルマウスを作製し、イソロイシンを 0.5%メチルセルロースとともに飲料水に混ぜて4週
..... 間自然投与した。投与期間中、24時間ごとに摂食量、体重、飲水量の測定を行なった。

..... 投与終了後、血清中の中性脂肪、遊離脂肪酸、インスリン、血糖の測定を行なった。また、肝、白色脂
..... 肪組織、骨格筋における糖脂質代謝のメーカーとして PPAR α 、CD36、UCP を Western-blot 法にて
..... 測定した。

【結果】両群を比較すると、それぞれが摂取したカロリー量は有意差を認めなかったが、体重の増加についてはイソロイシン投与群において抑制傾向が見られた。また、イソロイシン群では白色脂肪組織の重量の低下が見られ、組織像では白色脂肪細胞、肝組織における脂肪滴の縮小を認めた。肝臓、骨格筋における中性脂肪の低下も見られた。血糖および血清中の中性脂肪、遊離脂肪酸には有意差はなかったが、血清インスリンはイソロイシン投与群において有意に低下していた。脂質代謝マーカーの測定では、イソロイシン投与群において肝、骨格筋での PPAR α 、CD36、UCP 群のマーカーの発現増加が見られていた。また、白色脂肪細胞においては、レプチンの発現低下、アディポネクチンの発現亢進が見られた。

【考察】イソロイシンが PPAR α 、CD36、UCP 群を活性化することにより脂肪酸燃焼の亢進が起こり、末梢組織(骨格筋や脂肪組織)からの脂肪酸の肝臓への流量が増え、肝臓での脂肪酸の産生低下、ひいては中性脂肪の末梢組織への供給低下が起こったと考えられた。そして、末梢組織における中性脂肪の減少により、脂肪細胞の縮小につながったのである。

また、内臓脂肪の縮小に伴い、脂肪細胞からのレプチンの分泌減少、アディポネクチンの分泌促進が起こることで、PPAR α の活性化を引き起こし、このこともまた脂肪酸燃焼の促進に結び付いたと考えられた。一方、PPAR α の発現亢進および脂肪細胞の縮小により、インスリン抵抗性に関与するサイトカインの産生の抑制が起こり、高インスリン血症の改善に結びついたと考えられた。

今回の結果から、イソロイシンは肝や骨格筋、白色脂肪それぞれに作用し、糖脂質代謝改善効果を示していると考えられた。今回の実験で、イソロイシンが今後、糖脂質代謝異常に対する新たな治療方法となりうる可能性を示唆する結果が得られた。