




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 452 号	氏 名	吉原 光江
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	山岡 吉生	
	副査氏名	吉岡 秀克	
	副査氏名	木村 俊秀	
論文題目 Branched-chain amino acid granules prevent the accumulation of tissue triglycerides and up-regulate the expressions of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and uncoupling proteins in diet-induced obese mice (分岐鎖アミノ酸の食餌誘導性肥満モデルマウスにおける組織中中性脂肪蓄積の改善効果と PPAR α および UCPs の増加作用)			
論文掲載雑誌 Endocrine Journal			
<p>分岐鎖アミノ酸 (Branched-chain amino acid ;BCAA) による糖代謝改善作用は過去にも報告されているが、BCAA による肥満症や脂質代謝への効果は未だ不明である。今回、吉原らは、食餌誘導性肥満モデルマウスを用いて、BCAA 投与による摂食量、体重および糖脂質代謝への影響を検討した。8 週齢、雄の 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た。その後 BCAA を 0.5%メチルセルロースとともに飲料水に混ぜて 2 週間投与し、摂食量・体重・飲水量の測定を 24 時間毎に行なった。投与終了後、血清中の中性脂肪、遊離脂肪酸、インスリン、グルコースの測定を行なった。さらに白色脂肪組織重量、肝臓および骨格筋内の中性脂肪量を測定した。白色脂肪組織および肝臓組織に対してはヘマトキシリン・エオジン染色にて組織学的にも観察した。また白色脂肪組織、肝臓、骨格筋における脂質代謝のメーカーとして PPARα、UCPs、CD36/FAT を Western-blot 法にて測定した。</p> <p>BCAA 投与群は対象群と比較して、摂食量に差はなかったが、体重増加の有意な抑制を認めた。また、BCAA 投与群は対照群と比べて血清中のインスリンレベルが有意に低下していた。一方、血清中グルコース、中性脂肪、遊離脂肪酸には変化はなかった。BCAA 群では白色脂肪組織重量が低下しており、組織学的に白色脂肪細胞の縮小を認めた。肝臓および骨格筋では中性脂肪含有量の低下が認められ、肝細胞内に沈着した脂肪滴の縮小が観察された。脂質代謝メーカーでは、BCAA 投与群において肝臓および骨格筋での PPARα、UCP 蛋白量の有意な増加、白色脂肪組織での PPARα 蛋白量の有意な増加が認められた。また CD36/FAT は骨格筋で有意に増加しており、一方肝臓では有意に低下していた。</p> <p>以上の結果より、吉原は、BCAA 投与は肝臓、骨格筋、白色脂肪組織の PPARα の活性化を介して脂肪酸酸化を増加させ、組織内中性脂肪の減少や脂肪細胞の縮小をもたらすと推測した。また、BCAA 投与による摂食量とは独立した体重増加抑制作用にも、PPARα の活性化が関与している可能性を示唆した。さらに BCAA 投与による各組織の中性脂肪含有量の低下がインスリン抵抗性の改善に寄与したと推測した。UCPs、CD36/FAT の発現パターンが組織により異なったことから、BCAA の影響が組織によって異なり、脂質代謝における役割に組織特異性があると推測した。</p> <p>BCAA は軽度の肥満症やそれに伴う脂質代謝異常の改善に有用である可能性が示唆され、その有用性が期待され、将来性もあると考えられた。ただし、今回の研究は基本的には Descriptive で、メカニズムについては十分な実験的検討はなされていないため、今後のさらなる研究は必要である。また Accept された論文には、少々修正が必要などところも散在されたが、校正の際に訂正可能ということであった。今回の研究には様々な応用性もあり、重要な研究であることから、審査員の合議により、本論文は学位 (博士) に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 吉原 光江

論 文 題 目

Branched-chain amino acid granules prevent the accumulation of tissue triglycerides and up-regulate the expressions of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and uncoupling proteins in diet-induced obese mice

(分岐鎖アミノ酸の食餌誘導性肥満モデルマウスにおける組織中中性脂肪蓄積の改善効果と PPAR α および UCPs の増加作用)

要 旨

【目的】今までに分岐鎖アミノ酸 (Branched-chain amino acid ;BCAA) による糖代謝改善作用が報告されているが、BCAA による肥満症や脂質代謝への効果は不明である。今回、食餌誘導性肥満モデルマウスを用いて、BCAA 投与による摂食量、体重および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た。BCAA を 0.5%メチルセルロースとともに飲料水に混ぜて2週間投与し、摂食量、体重、飲水量の測定を24時間毎に行った。投与終了後、血清中の中性脂肪、遊離脂肪酸、インスリン、グルコースの測定を行なった。また、白色脂肪組織重量、肝臓および骨格筋内中性脂肪量を測定した。あわせて白色脂肪組織および肝臓の標本をヘマトキシリン・エオジン染色にて組織学的に観察した。さらに、白色脂肪組織、肝臓、骨格筋における脂質代謝のメーカーとして PPAR α 、UCPs、CD36、を

Western-blot 法にて測定した。

【結果】BCAA 投与群は対象群と比較して、摂食量に有意差はなかったが、体重増加の有意な抑制を認めた。また、BCAA 投与群は対照群と比べて血清中のインスリンレベルが有意に低下した。血清中のグルコース、中性脂肪、遊離脂肪酸には変化はなかった。BCAA 群では白色脂肪組織重量が低下しており、組織学的に白色脂肪細胞の縮小を認めた。肝臓、骨格筋では中性脂肪含有量の低下が認められ、肝細胞内に沈着した脂肪滴の縮小が観察された。脂質代謝マーカーでは、BCAA 投与群において肝臓、骨格筋での PPAR α 、UCP 蛋白量の増加、白色脂肪組織での PPAR α 蛋白量の増加が認められた。また CD36 は骨格筋のみで増加していた。

【考察】本研究結果より、BCAA 投与は肝臓、骨格筋、白色脂肪組織の PPAR α の活性化を介して脂肪酸酸化を増加させ、組織内中性脂肪の減少や脂肪細胞の縮小をもたらすと考えられた。また、BCAA 投与による摂食量とは独立した体重増加抑制作用にも、PPAR α の活性化が関与していることが示唆された。さらに BCAA 投与による各組織の中性脂肪含有量の低下がインスリン抵抗性の改善に寄与したと考えられた。

UCP_s、CD36/FAT については BCAA の影響が組織によって異なり、脂質代謝における役割に組織特異性があることが示唆された。

【結語】BCAA は肥満症やそれに伴う脂質代謝異常の改善に有用である可能性が示唆された。