




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 528 号	氏 名	光 富 公 彦
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	白石 恵 男	
	副査氏名	横山 繁 史	
	副査氏名	奈須 家 菜	

論文題目

Effects of a nonnutritive sweetener on body adiposity and energy metabolism in mice with diet-induced obesity
(食餌誘導性肥満マウスにおける体脂肪蓄積及びエネルギー代謝に対する非栄養性甘味料の影響)

論文掲載雑誌名

Metabolism 63(1): 69-78, 2014

論文要旨

非栄養性甘味料 (nonnutritive sweeteners: NNS) は、エネルギー摂取の制限や体重減少を介して、肥満や2型糖尿病などの健康障害を改善すると報告されている。しかしながら、一方では、インスリン抵抗性の増悪などの報告もありその評価は定まっていない。本研究においては、食餌誘導性肥満マウスを用い、体脂肪蓄積およびエネルギー代謝に対する NNS の影響について検討した。




方法は、8 週齢の C57B1/6 マウス (n=15) を無作為に3群に分け、60%高脂肪餌を与え、群ごとに4%NNS 投与 (N 群)、33% sucrose 投与 (S 群)、コントロールとして水投与 (C 群) を行った。4 週間自由摂取させた後、摂取量、体重変化、空腹時血糖値、血清インスリン値、血清中性脂肪、耐糖性、代謝摂取関連因子 (脂肪、肝、骨格筋、脳)、活動量、呼吸代謝について比較した。

結果としては、S 群は、C 群と比較して摂餌量の減少、体重と精巣上体周囲脂肪組織重量の増加を認め、4 週間後の空腹時血糖、血清インスリン、血清中性脂肪の上昇を認めた。また、褐色脂肪組織における UCP1 レベルの低下を認めた。一方、N 群では、C 群と比較して摂餌量の変化はなく、有意な体重増加を認めなかったが、精巣上体周囲脂肪組織重量は増加した。さらに、4 週間後の空腹時血糖値の上昇を認めなかったが、血清インスリン値は増加した。腹腔内ブドウ糖負荷試験では著しい変化を認めなかった。白色脂肪組織におけるレプチンの増加と褐色脂肪組織での UCP1 の低下を認め、その効果は S 群よりも著明であった。また、呼吸代謝においては、暗期での酸素消費量が低下していた。

一般的に白色脂肪組織から分泌されたレプチンは、視床下部の弓状核や腹内側核に作用し、摂食の抑制と交感神経の活性化を生じる。そして、交感神経から分泌されたノルアドレナリンは褐色脂肪組織に作用し、UCP1 レベルを上昇させる。この反応系において、高脂肪餌はレプチン抵抗性を示すことが知られている。本研究においては、NNS が、食餌誘導性肥満マウスに対して、体重増加や血糖上昇は認めないものの、白色脂肪組織のレプチンの発現レベルの増加、内臓脂肪重量の増加、インスリンの抵抗性、UCP1 の低下、暗期での酸素消費量の低下を認めたことより、NNS の作用機序の一つとして、高脂肪餌によるレプチン抵抗性の助長が推測された。

今回の研究では、肥満や2型糖尿病などの健康障害を改善する NNS は、食餌誘導性肥満マウスに対し、体重増加や血糖上昇に対する抑制効果を示すものの、エネルギー代謝に影響を与えることを示した。NNS の使用に際しては、適切な食事療法を行うことが重要である。

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・論	第528号	氏名	光富公彦
審査委員会委員	主査氏名	白石 憲男 	
	副査氏名	横山 繁生 	
	副査氏名	奈須 家栄 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、研究の目的、方法、結果、考察について各審査員から次の質疑を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床のどのような状況を想定して、この研究を行ったのか？ 2. 肥満マウスのみを使用しているが、非肥満マウスを使った同様の実験は行わなかったのか？ 3. 今回のモデルでは、肥満形成時の非栄養性甘味料(NNS)の効果を検討したものであるが、肥満形成後のNNSの効果の方が実用的ではないか？ 4. 今回の研究において、オスのマウスのみを用いた理由は何か？ 5. マウスを使った生活習慣病の研究において、4週間は十分な投与期間か？ 6. 4週間の high-fat diets を食餌させると、普通のエサと比べ、糖尿病発生頻度は増加するのか？ 7. 市販のNNSの中で、99% erythritol, 1% aspartame を使用した理由は何か？ 8. 4%NNS や 33% sucrose の濃度はどのようにして決めたのか？ 9. erythritol の代謝経路、身体への影響は解っているのか？ 10. 他のNNS を使用しても同様の結果が得られると推測されるか？ 11. 本文中、Saccharin, stevia, sucralose の文献が引用され、それぞれのNNSの効果に違いがあると述べているが、それぞれの代謝経路に違いがあるのか？ 12. 統計ソフト Stat View は古いので、新しい統計ソフトを用いるべきではないか？ 13. Fig. 1A では、食餌摂取量に差が認められているが、カロリー摂取量にも違いがあったのか？ 14. なぜNNS 摂取群ではレプチン(摂食抑制に働く)が増えているのに摂餌量に変化がなかったのか？ 15. なぜNNS 摂取群では摂餌量が増えてないのに内臓脂肪が増えたのか？ 16. Fig. 1E の横軸の単位は何か？ 17. Table 1 において、コントロールに比べ、sucrose 群とNNS 群でTGが増加している理由は何か？ 18. Table 1 において、NNS 群で血糖値はコントロールと同等(sucrose 群は増加)であるのに、インスリンの量はsucrose 群と同等に増加している理由は何か？ 19. Fig. 5 および Fig. 6 で、sucrose 群の locomotor activity と oxygen consumption が高くなっている。一般的に糖尿病では高くなるのか？ 20. UCP の発現に leptin 以外の指標としては、どのような因子が関連しているか？ 21. NNS 群において、肝細胞や褐色脂肪細胞中の脂肪滴は sucrose 群よりも増加している。考察中ではそれらの機序が詳しく述べられていないが、どのように考えているか？ 22. 今回の研究結果をどのように実臨床に生かそうと考えているか？ <p>これらの質問に対し、申請者は概ね適切に答えた。よって審査員の合議の結果、申請者は学位取得有資格と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 光富 公彦

論 文 題 目

Effects of a nonnutritive sweetener on body adiposity and energy metabolism in mice with diet-induced obesity

(食餌誘導性肥満マウスにおける体脂肪蓄積及びエネルギー代謝に対する非栄養性甘味料の影響)

要 旨

【緒言】近年、脂質や糖質を多く含む食品が世界的に広まった結果として、肥満及びそれに関連する 2 型糖尿病、脂質代謝異常、高血圧症、心血管障害などの健康障害も急速に広まってきた。これらの健康障害を予防するために食事療法は極めて重要であり、総摂取エネルギーの制限及び糖質の代替として非栄養性甘味料 (nonnutritive sweeteners ; NNS) が使用されるようになった。NNS はエネルギー摂取の制限や体重減少を通して 2 型糖尿病や関連する代謝障害を改善する報告が多い一方、一部では体重増加やインスリン抵抗性の増悪などの可能性を示唆する報告も認められる。また肥満を構成する上で脂肪組織は UCP1 による熱産生などを通してエネルギー消費に関与する褐色脂肪組織(BAT)と脂肪貯蔵だけでなく肥満の調整因子として重要なレプチンなどのアディポサイトカインを分泌する白色脂肪組織(WAT)に分けられる。そこで本研究では NNS の体脂肪蓄積やエネルギー代謝への影響をレプチンや UCP1 などの関連因子とともに検討することとした。

【研究対象及び方法】8 週齢の C57BL/6 マウス(n=15)を無作為に 4%NNS(99%erythrytol+1% aspartame)水(以下、N)群、33% sucrose 水(以下、S)群、control 水(以下、C)群の 3 群に分け、60%

高脂肪餌(high fat diet ; HFD)とともに4週間自由摂取させた。各々の摂餌量、体重変化、4週後の空腹時血糖値、血清インスリン、血清中性脂肪値、耐糖能、Western blot を用い組織(脂肪、肝、骨格筋、脳)における代謝摂食関連因子の発現、活動量、呼吸代謝について比較検討を行った。

【結果】S群ではC群と比較し、有意な摂餌量の減少および体重と精巢上体周囲脂肪組織重量の増加が認められた。さらに4週後の空腹時血糖値、血清インスリン、血清中性脂肪の有意な上昇が認められた。組織においてはBATではUCP1の有意な低下が認められた。一方、N群ではC群と比較し摂餌量の変化はなく、有意な体重増加は認めなかったが、精巢上体周囲脂肪組織重量は有意に増加した。4週後の空腹時血糖値に有意な上昇は認めなかったが、血清インスリンは有意に増加した。腹腔内ブドウ糖負荷試験では有意な変化は認めなかった。組織においてはWATでのレプチンの有意な増加とBATでのUCP1の有意な低下が認められた。UCP1の低下はS群との比較においても有意に低下していた。呼吸代謝においては暗期での酸素消費量が有意に低下していた。

【考察】一般的にWATから分泌されたレプチンは視床下部の弓状核や腹内側核に作用し、摂食を抑制し交感神経活動を活性化させる。活性化された交感神経から分泌されたノルアドレナリンは β 3アドレナリン受容体に結合しBATでのUCP1レベルを上昇させる。またHFD負荷はレプチン抵抗性をきたし、その作用を弱めることが知られている。本研究においてN群はC群に比較し、体重増加や血糖上昇は認めないものの内臓脂肪重量の増加やインスリン抵抗性の増悪をきたした。その一因としてBATにおいて非ふるえ熱産生に關与するUCP1の低下による影響が考えられた。N群ではWATでのレプチンの発現レベルが上昇していたことから、UCP1の低下はNNSがHFD負荷によるレプチン抵抗性を助長した可能性が考えられる。その他の要因としてN群では暗期での酸素消費量の低下が認められた。この現象はS群では認められておらず、NNS特有の影響であると考えられる。

【結語】NNSは砂糖の代替として体重増加や血糖上昇の抑制効果はあるが、少なくとも食餌誘導性肥満(diet-induced obese ; DIO)マウスに対しては内臓脂肪量の増加やインスリン抵抗性を伴いエネルギー代謝を悪化させる。肥満やそれに関連する健康障害を予防するためのNNSの使用は、正しい食事療法を行って初めて有益なものとなると思われる。