HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 正常耐糖能日本人成人における肥満および糖代謝と血中アミノ酸の関連［論文内容及び審査の要旨］ |
| Author(s) | 高階, 知紗 |
| Description | 配架番号：2266 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第12392号 |
| Issue Date | 2016-09-26 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/63301 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Chisa_Takashina_abstract.pdf, 論文内容の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏名　高　階　知　紗

学位論文題名

正常耐糖能日本人成人における肥満および糖代謝と血中アミノ酸の関連

（Association of plasma amino acid concentrations with obesity and glucose metabolism in Japanese adults with normal glucose tolerance）

【背景と目的】肥満症、糖尿病の有病率の上昇は多くの国・地域で上昇し、さまざまな領域で大きな問題となっている。肥満・糖尿病の病態にはインスリン抵抗性が重要な役割を持つが、その発生・維持機構は完全には解明されていない。一方、アミノ酸はタンパク質構成要素であるとともにさまざまな生理活性を有し、近年では糖代謝にも深く関連することが報告されている。例として分岐鎖アミノ酸（BCAA：バリン、イソロイシン、ロイシン）やグルタミン酸、グリシンなどがインスリン抵抗性に影響する、あるいはそれらの血中濃度が糖尿病発症の予測に有用である可能性などが報告されている。しかし、これまでの研究は肥満あるいは糖代謝異常を来した欧米人での研究が多く、アジア人、特にブドウ糖負荷試験（OGTT）にて正常型と判定したアジア人を対象とした報告は希少である。そこで申請者は、耐糖能が正常に保たれた日本人成人を対象として、肥満・糖代謝に血中アミノ酸が関与する可能性、さらにインスリン抵抗性の発生・進展にアミノ酸が関わる可能性を検証する目的で以下の２つの研究を行った。

**研究１：正常耐糖能日本人成人における肥満および糖代謝と血漿アミノ酸濃度の関連についての検討**

【対象と方法】75g-OGTT にて正常耐糖能者と判断された日本人成人 83 人を対象とした。肥満指標として、体重、BMI、腹囲、内臓・皮下脂肪面積を計測した。糖代謝指標として、空腹時・ブドウ糖負荷後２時間血糖、インスリン抵抗（感受性）性指標（Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance; HOMA-IR、oral glucose insulin sensitivity; OGIS）、インスリン分泌指標（Homeostasis Model Assessment of β-cell function; HOMA-β、インスリン分泌指数)を計測・算出した。また高速液体クロマトグラフィー法による血漿アミノ酸濃度の測定を行い、上記肥満・糖代謝指標との関連を検討した。

【結果】肥満群（BMI≥25）と非肥満群、内臓肥満群（内蔵脂肪面積≥100 $cm^2$）と非内臓肥満群との２群間比較において、肥満群の皮下脂肪面積および HOMA-IR は非肥満群より高値であり、内臓肥満群と非内臓肥満群では HOMA-IR に有意差を認めなかった。また、肥満群（BMI≥25）と非肥満群、内臓肥満群（内蔵脂肪面積≥100 $cm^2$）と非内臓肥満群との比較などから 23 種類のアミノ酸のうち BCAA、グルタミン酸などの肥満指標と正の関連を示すグループと、グルタミン、グリシンなど同指標と負の関連を示すグループがあった。また糖代謝指標との解析では、グルタミン酸のみが空腹時・糖負荷２時間後の血糖値と正の相関、バリン、グルタミン酸、チロシンがインスリン抵抗性指標と正の相関、グルタミン、グリシン、シトルリンは負の相関を示した。またバリン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、シトルリンなど８種類のアミノ酸がインスリン分泌指標と有意な相関を示した。

【考察】８種類のアミノ酸の血中濃度が肥満指標と有意な相関を示し、何らかの因果関係の存在が示唆された。研究１は横断研究であるため仮説となるが、肥満に伴うアミノ酸代

謝の変化、アミノ酸が摂食や液性因子を介して肥満へ影響した可能性などが有意な関連の要因と推測された。一方、アミノ酸と糖代謝との関連については、バリン、グルタミン酸、チロシンの血中濃度が HOMA-IR と正の相関を示し、これまでの基礎研究結果を勘案するとバリン、グルタミン酸などがインスリンのシグナリングや糖の細胞内輸送に影響した結果とも推測された。一方、HOMA-IR と負の相関を示したアミノ酸（グルタミン、グリシン、シトルリン）の中で、グリシン、シトルリンについては動物・人を対象とした研究結果と一部合致する結果であった。なお、チロシン、セリンについてはインスリン分泌低下との関連が示唆され、糖代謝との関連において他のアミノ酸とは異なることが推察された。

**研究 2：正常耐糖能日本人成人におけるインスリン抵抗性の経年変化とアミノ酸についての検討**

【対象と方法】研究 1 に参加した正常耐糖能の男性のうち再検査が可能な 22 名を対象とした。研究 1 と同様の肥満・糖代謝指標を測定、計測あるいは算出した。研究 2 では MRI 画像から腹部の筋肉面積も測定した。解析は、HOMA-IR の変化と他指標との関連を統計学的に検証した。アミノ酸については 2009 年の血漿アミノ酸濃度と各指標の関連を解析した。なお、各指標の変化量は 2015 年から 2009 年の差をΔ（デルタ）にて示した。

【結果】6 年間の経過で HOMA-IR は 1.1±0.7 から 1.6±1.0 へ有意に上昇した。空腹時血糖および負荷後 2 時間血糖も有意に上昇、OGIS も有意に低下したが、インスリン分泌の指標（HOMA-β、インスリン分泌指数）には有意な変化はみられなかった。HOMA-IR の変化（ΔHOMA-IR）は皮下脂肪面積の変化と正の相関を示した。2009 年のアミノ酸濃度とΔHOMA-IR の解析では、アスパラギンのみがΔHOMA-IR と負の相関を示した。Δ負荷後 2 時間血糖はメチオニンおよびアルギニンと正の相関、ΔHOMA-βはロイシンと負の相関、Δインスリン分泌指数はグルタミンと負の相関を示した。

【考察】今回血中濃度を測定したアミノ酸の中で、唯一アスパラギンがΔHOMA-IR と有意な負の相関を示した。関連する動物実験として、ラットへのアスパラギンの投与は筋肉でのグルコース取り込みを有意に上昇させたとの報告があり、この作用がインスリン抵抗性を改善させたと推測可能であった。一方で、既報および研究 1 からΔHOMA-IR と関連を予想していた BCAA、グルタミン酸は研究 2 では有意な関連は示されなかった。考えられる理由として、対象数が少なかった点、評価期間が不十分であったことなどが考えられた。また、正常耐糖能者のインスリン抵抗性の増悪には内臓脂肪よりも皮下脂肪が強く関連していることが示唆された。

【結論】研究 1 では正常耐糖能日本人成人においても血中アミノ酸濃度が肥満・糖代謝指標と種々の関連を示すことが確認された。研究 2 では正常耐糖能者のインスリン抵抗性の増悪には内臓脂肪より皮下脂肪が、アミノ酸ではアスパラギンが関連していることが示された。今後より多数例での前向き研究、アミノ酸投与による介入研究、あるいは動物実験などによってアミノ酸と肥満・糖代謝異常との関連がより明らかにされることが期待される。