



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 高 階 知 紗

主査 教授 坂本 直哉
審査担当者 副査 教授 渥美 達也
副査 教授 畠山 鎮次
副査 教授 玉腰 暁子

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)

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有している。アミノ酸は肥満とともに糖代謝、特にインスリン抵抗性と関連を有し、血中アミノ酸濃度測定により肥満・糖代謝の状態を認識できる可能性がある。申請者は 1. 主に糖代謝異常者にて報告のある血中アミノ酸濃度と肥満・糖代謝指標の関連が正常耐糖能者でもみられるか検証する 2. 正常耐糖能者の脂肪蓄積と糖代謝の関連を内臓・皮下脂肪に分けて解析する 3. 正常耐糖能者のインスリン抵抗性の経年変化を検証し、それに及ぼす血中アミノ酸濃度の影響と内臓・皮下脂肪面積の影響について検討することを目的に本研究を行った。得られた結果は以下であった。1. 日本人正常耐糖能者においても特定の血中アミノ酸濃度（バリン・グルタミン酸およびグルタミン・グリシンなど）と肥満・糖代謝指標との間に有意な関連を認めた。2. 正常耐糖能者のインスリン抵抗性は内臓脂肪より皮下脂肪面積と強く関連した。3. 6 年間で正常耐糖能者のインスリン抵抗性が増悪し、その増悪には内臓脂肪よりも皮下脂肪が、アミノ酸ではアスパラギンが関連していた。

審査では、副査の玉腰教授より①血中アミノ酸濃度と肥満・糖代謝指標の解析における検定の多重性について質問があった。これに対し Bonferroni 法で調節した P 値で有意な関連はなかったと回答した。また、②肥満・糖代謝・アミノ酸の関連について質問があった。これに対し糖代謝と肥満は相互に影響があり、それぞれがアミノ酸とも関連していると返答した。加えてアミノ酸は代謝マップ上でハブの役割があり、血中アミノ酸濃度により糖代謝・肥満の状態を認識できる可能性について言及した。また、副査の畠山教授より③アミノ酸と糖代謝の因果関係についての質問があった。これに対し本研究の性質から事象間の因果関係を明らかにすることはできなかったこと、ただし今後の方向性として、アミノ酸の糖代謝への影響については人や動物へのアミノ投与実験が、糖代謝のアミノ酸への影響については糖代謝異常の有無や程度が血中アミノ酸濃度に与える変化についての検討が解明につながると回答した。加えて血中アミノ酸濃度は食事により 3 割程度規定されており、運動により変動すると言及した。さらに④インスリン抵抗性と脂肪蓄積部位との関連について質問があった。これに対し、多くの既報ではインスリン抵抗性と強く関連するのは内臓脂肪であるが、皮下脂肪が内臓脂肪よりもインスリン抵抗性に強く関連すると

いう既報も散見され、その説明として皮下脂肪量が内臓脂肪量より多いこと、インスリン抵抗性を惹起する遊離脂肪酸は皮下脂肪に多く局在することが報告されていると回答した。また、副査の渥美教授より⑤正常耐糖能者の皮下脂肪とインスリン抵抗性との関連に対象の多くが非肥満であることが影響した可能性について質問があった。これに対し性差はあるものの正所性脂肪である皮下脂肪の蓄積が異所性脂肪である内臓脂肪の蓄積より先行することが考えられ、非肥満が影響している可能性があるとして回答した。⑥既報の BMI と血中アミノ酸濃度の関連について質問があった。これに対し BMI30 以上の肥満群と非肥満群での 2 群間比較であると回答した。⑦血中アミノ酸濃度の日内変動について質問があった。これに対し血中アミノ酸濃度の日内変動はあるが、個々のアミノ酸により異なると返答した。加えて本研究では日内変動と食事の影響を最小限にするため 10 時間以上の絶食後の午前 9 時までの採血を設定したことを説明した。最後に坂本教授より⑧肝硬変患者への分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 投与が糖代謝異常を改善させた研究と本研究との相違点について質問があった。これに対し肝硬変患者は糖代謝異常が存在し、かつ血中 BCAA 濃度が低い状態での BCAA の補充であり、正常耐糖能で血中 BCAA 濃度の低下がない状態での BCAA 投与は過剰摂取に傾く可能性があり、症例・健常人という対象の違いによると回答した。⑨研究の対象数の設定について質問があった。これに対し研究 1 は探索的な研究であり既存のデータからの対象数の設定は行わず、研究 2 は既報におけるインスリン抵抗性の経年変化から対象数を 25 人と設定したと返答し、研究 1 では血中アミノ酸濃度の基準値などを元に対象数を設定することが望ましいとの指摘があった。⑩血中アミノ酸濃度の変化量の検討について質問があった。これに対し、血中アミノ酸濃度の測定法がベースラインと 6 年後で異なり補正や再測定が困難であったと回答した。

この論文は今後アミノ酸が肥満・糖代謝異常の新たな指標・予測因子さらには予防としての面で有用であることを示唆した。

審査員一同は、これらの結果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。