

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（保健学）	氏名	NGUYEN SON TIEN
学位授与の条件	学位規則第4条第①2項該当		
論文題目 Effects of long-term childhood exercise and detraining on lipid accumulation in metabolic-related organs (代謝関連臓器の脂質蓄積に対する小児期の長期運動効果とトレーニング解除の影響)			
論文審査担当者			
主査	教授	高橋 真	印
審査委員	教授	浦邊 幸夫	
審査委員	教授	祖父江 育子	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>小児肥満は近年急激に増加しており，世界的に深刻な状況になっている。小児期に肥満となってしまった影響は，成長後に持ち越され大人の肥満を誘導しやすく，後年に代謝障害や糖尿病を発症するリスクが上昇する。肥満に対する一般的な介入方法として運動トレーニングの実施が知られ，小児肥満に対しても効果的であることが認められている。一方で，体重増加がみられ肥満傾向にある小児にとって運動トレーニングの実施を長期間継続することは困難であるとの報告があり，運動トレーニング解除により再び体重増加をもたらす脂質蓄積に至ってしまう。脂質蓄積は，体内の白色脂肪組織，褐色脂肪組織，肝臓や筋など主要な脂質代謝にかかわる臓器で発生し，これらに脂質が蓄積するとインスリン抵抗性が高まり，さらに肥満を誘導する悪循環をもたらす。このような多臓器への影響を解析するため，我々はこれまで，背内側視床下部のコレシストキニン受容体-1欠損による満腹感低下によって過食を誘導する進行性2型糖尿病モデルの Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) ラットを用いて肥満に対する運動トレーニング効果を検証してきた。しかし，小児期から開始する運動トレーニングの長期的継続と，その解除が各臓器にどのような影響を及ぼすかについての詳細は不明である。そこで本研究は，進行性2型糖尿病モデルラットに小児期からの定期的な運動トレーニングを実施し，その後の運動トレーニング解除が，代謝関連臓器への脂質蓄積による小児肥満および成長後の脂質蓄積にもたらす影響を検証することを目的とした。</p> <p>開始時4週齢の雄OLETFラットを過食による肥満群として運動群（OLETF運動群）と非運動群（OLETF非運動群）に分け，さらに対照の非肥満群である Long-Evans Tokushima Otsuka ラットの合計3群で比較した。OLETF運動群は，飼育室の暗期（20時から8時まで）に輪車を設置した飼育ケージに入れ自発的な輪車運動を実施させた。この運動群は，4～12週齢の期間に毎日輪車運動による運動トレーニングを実施させた後，12～20週齢の間は運動トレーニング解除期間とし通常のケージで飼育した。OLETF非運動群と非肥満群は，常に通常のケージで飼育した。すべての群で食餌と水は，常に自由摂取とした。運動トレーニングの実施期間に合わせ，運動継</p>			

続終了直後の 12 週齢時と、8 週間の運動解除期間を経た 20 週齢時に血漿と各臓器サンプルを採取した。体重変化と食餌摂取量は定期的に計測し、19 週齢時に経口ブドウ糖負荷試験を実施した。

OETF 非運動群は過食による顕著な体重増加を示す一方で、OETF 運動群は、運動トレーニング実施期間中食餌摂取量が減少し、運動トレーニング解除後一過性に食餌摂取量が増加するが体重の増減は実験期間を通じて非肥満群と同程度であった。この体重変化と同様に、OETF 運動群の血漿トリアシルグリセロール値、経口ブドウ糖負荷試験時の血漿ブドウ糖変化、空腹時血漿インスリン値はいずれも非肥満群と同程度に抑えられた。その他 OETF 運動群では、肥満でみられる骨格筋量の体重比減少が予防されることや、膵島の肥大予防、白色脂肪組織と褐色脂肪組織での脂質蓄積予防の効果が確認された。肝臓においては、OETF 運動群で脂肪肝の発生率、肝臓トリアシルグリセロール値の上昇が抑えられるものの 20 週齢時点で非肥満群に比べ上昇していた。

加齢に伴い、OETF 非運動群では継続的な過食によって白色脂肪組織と褐色脂肪組織の両方で顕著な脂質蓄積がみられ、ブドウ糖負荷による高血糖値と空腹時の高インスリン血漿濃度を示す糖尿病の病態が確認できた。小児期からの定期的な運動トレーニング実施により脂質蓄積が予防され、その効果は運動トレーニング解除後にも持ち越されることが示された。膵臓において肥満群でみられる肥大化した膵島の増加は、膵島による内分泌機能障害が示唆されるが、小児期からの定期的な運動トレーニング実施は、解除後にも膵島の機能障害が予防できることが明らかとなった。一方、肝臓における脂質蓄積は小児期の定期的な運動トレーニング実施により予防できるが、運動トレーニング解除後にある程度上昇することが示され、運動トレーニングの持ち越し効果が限定的であることが示唆された。

以上の結果から、本論文は、進行性 2 型糖尿病モデルである OETF ラットの小児期からの定期的な運動トレーニング実施により脂質蓄積が抑制され糖尿病の発生が予防できること、その効果は運動トレーニング解除後にも持ち越されることを明らかにし、小児肥満に対する運動トレーニングによる介入に重要な示唆を与えたことから、糖尿病予防の理解に大きく貢献する研究として高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（保健学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。