

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 藤本 留理子

〔題名〕 Metabolic state switches between morning and evening in association with circadian clock in non-diabetic humans

(非糖尿病患者では概日時計に関連して代謝状態が朝と晩で切り替わる)

〔要旨〕

【目的】代謝状態の朝晩の変化を理解することは、代謝障害を管理するためには重要である。我々は、インスリン分泌とインスリン感受性の観点からこの朝晩の変化を解析し、さらに概日リズムとの関連性を含めて検討することを目的とした。

【方法】非糖尿病成人男性 14 人と 10 人に対し、それぞれ 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) と高インスリン正常血糖 (HE) クランプ試験を行った。各被験者に対し、午前 8 時と午後 8 時に OGTT または HE クランプを 1 回ずつ行った。ただし試験時間の順序は無作為とした。各試験直前に毛根を採取し、毛包における時計遺伝子発現量をリアルタイム PCR 法で解析した。また、マウスの肝臓と筋肉での AKT リン酸化をウエスタンブロット法により解析した。

【結果】OGTT の結果から、耐糖能は午前 8 時の方が良好であることがわかった。これは、OGTT における負荷後 60 分までのインスリン早期分泌と HE クランプで説明される骨格筋インスリン感受性の違いに起因すると考えられた。一方、OGTT における肝臓のインスリン抵抗性指数によって推定される肝インスリン感受性は、午後 8 時の方が良好であった。60 分までのインスリン分泌量と肝臓のインスリン抵抗性指数の朝晩の差は、Per2 の mRNA の相対的発現量と有意に相関していた。ΔGIR (20 時の値—8 時の値) は、Δ 非エステル化脂肪酸 (NEFA) と有意に相関したが、時計遺伝子発現との相関は認められなかった。ΔNEFA は、E4bp4 の mRNA 発現量および Δ コルチゾールと有意に相関していた。マウスでは、ヒトの研究から予想されるように、AKT リン酸化は活動時間の初めに肝臓で減少し、筋肉で増加していた。

【結語】各組織の糖代謝は朝と晩で大きく異なっており、脂質代謝、時計遺伝子およびコルチゾールの影響を受けていることがわかった。この関連性についてのより深い知見が代謝障害の新たな改善法の開発に寄与する可能性がある。

作成要領

1. 要旨は、800 字以内で、1 枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 4年 8月 25日

報告番号	甲 第 1656 号	氏 名	藤本 留理子
論文審査担当者	主査教授	藤 田 晃	
	副査教授	高 見 太郎	
	副査教授	松 永 和人	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) 非糖尿病患者では概日時計に関連して代謝状態が朝と夕で切り替わる			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Metabolic state switches between morning and evening in association with circadian clock in people without diabetes (非糖尿病患者では概日時計に関連して代謝状態が朝と夕で切り替わる) 掲載雑誌名 Journal of Diabetes Investigation 2022 Apr 15. doi: 10.1111/jdi.13810. Epub ahead of print. 著者 (全員を記載) Ruriko Fujimoto, Yasuharu Ohta, Konosuke Masuda, Akihiko Taguchi, Masaru Akiyama, Kaoru Yamamoto, Hiroko Nakabayashi, Yuko Nagao, Takuro Matsumura, Syunsuke Hiroshige, Yasuko Kajimura, Makoto Akashi, Yukio Tanizawa			
(論文審査の要旨)			
<p>代謝状態の理解は代謝性疾患の病態解明や新たな治療概念構築に重要である。我々は、インスリン分泌、肝臓と骨格筋でのインスリン感受性に焦点を当て、非糖尿病患者の朝晩の代謝状態の相違と概日リズムとの関連を検討した。</p> <p>非糖尿病成人男性 14 人に 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を、10 人に高インスリン正常血糖 (HE) クランプ試験を午前 8 時と午後 8 時に計 2 回行った。各試験直前に毛根を採取し、毛包の時計遺伝子発現量をリアルタイム PCR 法で解析した。また、マウスを用いて筋肉と肝臓のインスリン感受性を AKT リン酸化、肝臓での PEPCK タンパク質量の定量により解析した。</p> <p>OGTT では、耐糖能は朝の方が良好であった。インスリン初期分泌は朝で有意に良く、HE クランプでのグルコース注入率 (GIR) で測定する骨格筋でのインスリン感受性も朝が良かった。一方、肝インスリン抵抗性指数によって推定される肝インスリン感受性は、晩の方が良好であった。60 分までのインスリン分泌量と肝インスリン抵抗性指数の朝晩差は、<i>Per2</i> mRNA の相対的発現量と有意に相関した。ΔGIR (20 時の値-8 時の値) は、Δ 非エステル化脂肪酸 (NEFA) と有意に相関したが、時計遺伝子発現との相関はなかった。ΔNEFA は、<i>E4bp4</i> mRNA 発現量および Δ コルチゾールと有意に相関していた。マウスでは、ヒトと同様、インスリンによる AKT リン酸化は活動時間初めに肝臓で減少し、筋肉で増加していた。各組織の糖代謝は朝晩で大きく異なり、この変化には、脂質代謝、時計遺伝子およびコルチゾールの関与が示唆された。このメカニズムのさらなる知見が代謝性疾患の予防や治療の新たな戦略の構築につながる可能性がある。</p> <p>本研究は、非糖尿病患者で、組織別に代謝状態が朝夕での変動することと概日時計の関連を初めて明らかにしたもので、学位論文として価値のあるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			