

氏名	丸田 ひとみ
授与した学位	博士
専攻分野の名称	栄養学
学位授与番号	博甲第124号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位論文の題目	Study on Physiological Function of Acetic Acid in Skeletal Muscle
学位審査委員会	主査 山下 広美 副査 川上 貴代 副査 入江 康至 副査 高橋 徹 副査 村社 卓

学位論文内容の要旨

肥満及び糖尿病は世界規模で広がっている疾患である。骨格筋は最も重要なインスリン応答臓器の一つでもあり、骨格筋への脂肪蓄積はインスリン抵抗性の要因となる。本研究は、酢酸が骨格筋に及ぼす生理機能について明らかにすることを目的とした。

まず、酢酸が実験動物の骨格筋に及ぼす影響について検討を行い、次に筋管細胞を用いて酢酸の骨格筋における作用機序について検討を行った。その結果、骨格筋において酢酸は代謝過程で AMP の増加を生じさせ、糖・脂質代謝などの調節に関与する AMPK の活性化をもたらした。さらに、ミオグロビンの転写制御を担う転写因子 MEF2A 及び骨格筋での脂肪代謝に関わる転写共役因子 PGC-1 α の活性化を介して、骨格筋での酸素運搬に寄与するミオグロビンや糖輸送担体である GLUT4 の発現を上昇させた。酢酸により細胞での糖取り込みの増加、並びに脂肪代謝が促進され、脂肪蓄積が抑制されることが強く示唆された。本研究は肥満や糖尿病などの代謝疾患の予防に酢酸が寄与する可能性を提示するものである。

主業績

No.1	
論文題目	Activation of AMP-activated protein kinase and stimulation of energy metabolism by acetic acid in L6 myotube cells.
著者名	Hitomi Maruta, Yukihiro Yoshimura, Aya Araki, Masumi Kimoto, Yoshitaka Takahashi and Hiromi Yamashita
発表誌名	PLOS ONE, 11(6) e0158055, June 2016

副業績

No.1	
論文題目	Effects of acetate on lipid metabolism in muscles and adipose tissues of type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats.
著者名	Hiromi Yamashita, Hitomi Maruta, Michiyo Jozuka, Rie Kimura, Hiromi Iwabuchi, Makiko Yamato, Tsukasa Saito, Katsuhiko Fujisawa, Yoshitaka Takahashi, Masumi Kimoto, Miki Hiemori and Hideaki Tsuji
発表誌名	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry Volume 73 Issue 3, Pages 570–576, March 2009

関連業績

No.1	
論文題目	Changes in the 5' -AMP concentration of skeletal muscles on acetic acid treatment under fed or starved conditions in rats.
著者名	Aya Araki, Yukihiro Yoshimura, Hitomi Maruta, Masumi Kimoto, Yoshitaka Takahashi and Hiromi Yamashita
発表誌名	Annals of Obesity & Disorders Volume 1 Issue 3, 1013, October 2016
No.2	
論文題目	Molecular cloning of rat acss3 and characterization of mammalian propionyl-CoA synthetase in the liver mitochondrial matrix.

著者名	Yukihiro Yoshimura, Aya Araki, Hitomi Maruta, Yoshitaka Takahashi and Hiromi Yamashita
発表誌名	The Journal of Biochemistry Volume 161 Issue 3, Pages 279–289, March 2017
No.3	
論文題目	Effect of exercise training with intake of acetic acid on lipid metabolism and endurance performance.
著者名	Aya Araki, Yukihiro Yoshimura, Yumiko Yamaguchi, Hitomi Maruta, Masumi Kimoto, Yoshitaka Takahashi and Hiromi Yamashita
発表誌名	岡山県立大学保健福祉学部紀要 2016 Volume 23 Issue 1, Pages 21-32, March 2017

論文審査結果の要旨

食酢には様々な健康効果が報告されているが、その生理活性成分として酢酸が注目されてきた。既報において、酢酸を継続的に実験動物に摂取させることにより、肥満抑制や耐糖能改善効果が見られている。肥満及び糖尿病は世界規模で広がっている疾患であるが、骨格筋は最も重要なインスリン応答臓器の一つであり、骨格筋への脂肪蓄積はインスリン抵抗性の要因となる。本研究は、酢酸が骨格筋に及ぼす生理機能について明らかにし、酢酸が肥満や糖尿病などの代謝疾患の予防に寄与する可能性について検討することを目的としていた。まず、過食により肥満と糖尿病を発症する2型糖尿病モデル動物であるOLETFラットに継続的に酢酸を摂取させた場合、体重増加抑制とともに骨格筋におけるミオグロビンおよびGLUT4遺伝子の発現が有意に増加した。またエネルギー代謝の調節因子として知られるAMPKのリン酸化レベルが増加し活性化されていた。酢酸の代謝過程で生じるAMPレベルの増加によりAMPKが活性化され脂肪代謝が促進することが示唆された。次に筋管細胞を用いて酢酸の骨格筋における作用をさらに検討した。その結果、筋管細胞において酢酸は、細胞内のAMPレベルの増加、さらにAMPKのリン酸化レベルを増加させた。その活性化はAMPKリン酸化阻害剤により抑制された。また乳酸やクエン酸などの酸で活性化は生じなかった。酢酸により、GLUT4およびミオグロビンの遺伝子及びタンパク発現が上昇し、細胞による糖取り込みおよび脂肪蓄積が抑制された。さらに、ミオグロビンの転写制御を担う転写因子MEF2A及び骨格筋での脂肪代謝に関わる転写共役因子PGC-1 α の発現も上昇した。酢酸は代謝過程で細胞内のAMPの増加を生じさせて、AMPKを活性化し、MEF2AおよびPGC-1 α の活性化、ならびにGLUT4やミオグロビンの発現を上昇させ、糖取り込みの増加、さらに脂肪代謝を促進させて、脂肪蓄積を抑制することが強く示唆された。本研究は、骨格筋における酢酸の生理機能についての作用機序を示し、酢酸が肥満や糖尿病などの代謝疾患の予防に寄与する可能性を提示する新規な知見を得た。学位論文発表会および公聴会において、適切な発表と質疑応答がなされ、申請者は、当該分野における専門知識と研究能力を有していると判断された。以上の結果より、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（栄養学）の学位論文として価値あるものと認める。