

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2893 号	氏名	徳淵 市朗
審査担当者	主査	山本 健	(印)
	副主査	星野 夕昭	(印)
	副主査	島村 拓司	(印)
主論文題目 : Beneficial Effects of Metformin on Energy Metabolism and Visceral Fat Volume through a Possible Mechanism of Fatty Acid Oxidation in Human Subjects and Rats (ヒトおよびラットにおけるメトホルミンのエネルギー代謝や体組成におよぼす効果～脂肪酸酸化を介したメカニズムの可能性～)			

審査結果の要旨 (意見)

メトホルミンは体重・体組成を改善する作用を持つ糖尿病治療薬であるが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。本研究はメトホルミンの体組成改善作用のメカニズムを、ヒトおよびラットを対象として検討したものである。健常者と2型糖尿病患者にメトホルミンを投与することにより、呼吸商 (RQ) の空腹時における低下と、食後の増加を認め、空腹時での脂肪酸酸化の亢進が示唆されたことを受け、その作用を検証するために動物実験を行っている。動物実験では、ヒトでの空腹時と食後の状態を再現するために、暗期のみの制限給餌に馴化されたSDラットを用い、メトホルミンによる空腹時RQおよび内臓脂肪量の減少と、肝臓・褐色脂肪組織・骨格筋における脂肪酸β酸化関連酵素および熱産生関連酵素の遺伝子発現の変化を明らかにした。メトホルミンの体組成変化のメカニズムを *in vivo* で示した研究であり、学位論文としての価値があると考えられる。

論文要旨

メトホルミンは体重と体組成に有益な効果を有することが知られているが、その正確なメカニズムはまだ解明されておらず、本研究ではヒトとラットに両者においてエネルギー代謝や身体計測要因に対するメトホルミンの効果を検討した。ヒトの研究では、23人の健常者および18人の2型糖尿病患者に、2週間メトホルミン (1500mg/日) を投与した。健常者と糖尿病患者の両方で、メトホルミン治療によりエネルギー消費量 (EE) は変化しなかったが、空腹時の呼吸商 (RQ) は有意に低下し、食後のRQが有意に増加した。動物実験では、暗期のみの制限給餌に馴化した13週齢の雄性SDラットを2群に分け、1群はメトホルミン入り給水を、もう1群は通常水による給水を2週間施行した。15週齢の時点で、呼気ガス分析によるエネルギー代謝測定、CTによる体組成を測定後に屠殺し組織を採取した。メトホルミンを2週間投与することにより、乳酸値およびピルビン酸値は、空腹時および食後の両方の状態において有意に増加した。空腹時のRQはメトホルミン投与群で有意に減少したが、EEには影響を及ぼさなかった。メトホルミンは、肝臓における脂肪酸酸化関連酵素、褐色脂肪組織におけるUCP-1、骨格筋におけるUCP-3を上昇させ、内臓脂肪量の有意な減少をもたらした。これらの結果により、メトホルミンが、食欲に対する影響とは独立して、エネルギー代謝を脂肪酸化へシフトさせ熱産生を増加させることが示された。