

氏名	荒木 彩
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112号
学位授与の日付	平成29年3月24日
学位論文の題目	Study on the physiological role of administered acetic acid in rats (ラットにおける酢酸の経口投与による生理学的作用に関する研究)
学位審査委員会	主査 山下広美 副査 伊東秀之 副査 川上貴代 副査 荻野哲也 副査 中村孝文

学位論文内容の要旨

食酢の主成分である酢酸は、絶食時、肝臓のミトコンドリアにおいて、脂肪酸の β 酸化によって生成される内因性化合物であり、肝外組織ミトコンドリアでアセチル CoA 合成酵素 (AceCS) の触媒作用を介して、生体燃料として利用される。一方、摂食時にはミトコンドリアにおける酢酸からのアセチル CoA 生成は低下していると考えられており、摂食時に摂取される酢酸は、細胞質型 AceCS の触媒活性を介してアセチル CoA に代謝され、その過程で細胞質において 5'-アデノシンリン酸 (AMP) を蓄積する可能性がある。細胞質における AMP 濃度の増加は、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化を引き起こす。AMPK は代謝のマスタースイッチとして作用するため、酢酸は AMPK の活性化を介して、筋肉におけるエネルギー代謝の調節において重要な役割を持つ可能性がある。これまで絶食時の内因性酢酸の生理作用については研究がなされてきているが、摂食時に経口摂取した酢酸の生理機能性については十分には明らかにされていない。本研究では絶食および摂食条件下で経口摂取した酢酸の骨格筋における生理的作用についてラットを用いて検討した。

第一章では、摂食、または絶食の条件下で酢酸を経口投与した後の骨格筋におけるエネルギー代謝関連因子である AMP 濃度とエネルギー代謝の制御因子である AMPK の活性化レベルの変化を調べた。摂食条件下で酢酸を投与すると骨格筋の AMP 濃度は、ヒラメ筋、腓腹筋で有意に増加した。しかし絶食条件下で酢酸を投与した場合には、AMP の濃度の変化は見られなかった。また AMPK の活性化レベルは、摂食条件下での酢酸の投与後ヒラメ筋、腓腹筋において有意に増加した。これらの結果より、経口摂取された酢酸は生理条件により異なる生理作用を持ち、摂食条件下で摂取された酢酸は骨格筋における AMPK を活性

化する作用を持つことが明らかとなった。AMPK が活性化すると脂質代謝が促進され、肥満抑制に寄与することが知られている。以上の結果より、摂食時の酢酸摂取による肥満予防および肥満に関連した生活習慣病予防の可能性が示唆された。

第二章では、継続的に酢酸を摂取したラットを用いて研究を行った。AMPK は運動によっても骨格筋で活性化し、脂肪酸酸化を促進することが知られている。本章では 4 週間の継続的な酢酸摂取と運動トレーニングが運動中の脂肪代謝と運動耐久性に及ぼす影響について検討した。酢酸を継続的に摂取すると腹腔内脂肪量の減少と体重増加の抑制がみられた。また継続的な酢酸摂取および運動トレーニングにより、耐久性運動下でのグルコース利用の抑制および脂肪酸酸化の促進が見られた。酢酸摂取および運動トレーニング群の腓腹筋では、MHCI および cytochrome c 等の遅筋線維マーカー遺伝子が増加していた。継続的な酢酸摂取と運動トレーニングにより、脂肪代謝と運動耐久性の向上が示唆された。

最終章では、これまでの結果をまとめた。すなわち、酢酸を摂食時に摂取することで骨格筋での AMP レベルの増加が見られ、それに付随して AMPK のリン酸化が起こることを明らかにし、さらに、継続的な酢酸摂取と運動トレーニングにより、遅筋化の促進と脂肪代謝の増加、さらに運動耐久性の向上が見られることを明らかにした。これらの結果は、酢酸の経口摂取による生理学的作用についての新規な知見を提供するものである。

主業績

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	Araki Aya, Yoshimura Yukihiro, Maruta Hitomi, Kimoto Masumi, Takahashi Yoshitaka and Yamashita Hiromi
発表誌名	Annals of Obesity & Disorders Volume 1 Issue 3 October 14, 2016

副業績

No.1	
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, Hitomi Maruta, Masumi Kimoto, Yoshitaka Takahashi Hiromi Yamashita
発表誌名	岡山県立大学保健福祉学部紀要 23 巻

関連業績

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, Hiromi Yamashita
発表誌名	PLOS ONE 11(6): e0158055. 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	Journal of Biochemistry Doi: 10.1093/jb/mvw067 2016.accepted for publication

論文審査結果の要旨

食酢の主成分である酢酸は、絶食時には肝臓のミトコンドリアにおいて、脂肪酸の β 酸化によって生成される内因性化合物であり、肝外組織で生体燃料として利用される。これまで絶食時の内因性酢酸の生理作用については研究がなされてきているが、摂食時に経口摂取した酢酸の生理機能性については十分には明らかにされていない。本論文は摂食時に経口摂取した酢酸の骨格筋における生理作用について、特にエネルギー代謝におよぼす影響に焦点を絞りラットを用いて検討したものであり、得られた成果は次のとおりである。

まず摂食、または絶食の条件下でラットに酢酸を経口投与した後の骨格筋におけるエネルギー代謝関連因子である AMP 濃度とエネルギー代謝の制御因子である AMPK の活性化レベルの変化を調べた。摂食条件下で酢酸を投与すると骨格筋の AMP 濃度は、ヒラメ筋および腓腹筋で有意に増加した。一方、絶食条件下で酢酸を投与した場合には、AMP 濃度の変化は見られなかった。また活性化 AMPK についても、摂食条件下での酢酸の投与後有意に増加した。これらの結果は、摂食条件下で摂取された酢酸は骨格筋における AMPK を活性化する作用があることを示すものである。AMPK が活性化すると脂質代謝が促進され肥満の抑制に寄与することが知られている。本研究結果は、摂食時の酢酸の摂取が肥満の予防および肥満に関連した生活習慣病の予防の可能性を強く示唆するものである。

次に、摂食時に継続的に酢酸を摂取したラットを用いて研究を行った。AMPKは運動によっても骨格筋で活性化し、脂肪酸代謝を促進することが知られている。4週間の継続的な酢酸摂取と運動トレーニングが運動中の脂肪代謝と運動耐久性に及ぼす影響について検討した結果、継続的な酢酸摂取および運動トレーニングにより、耐久性運動下でのグルコース利用の抑制および脂肪酸酸化の促進が見られた。さらに腓腹筋では、遅筋線維マーカー遺伝子が増加していた。以上の結果より、継続的な酢酸摂取と運動トレーニングにより、脂肪代謝の向上が示唆された。本研究成果は、酢酸の経口摂取による生理作用についての新規な知見を提供するものである。

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。