

## 【審査結果の要旨】

本研究は、分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン、バリン）であるロイシンの過剰摂取による成長阻害へのアミノ酸代謝酵素の発現変化の影響とロイシン過剰摂取による摂食抑制への迷走神経の関与、ロイシンによるタンパク質翻訳促進機構、分岐鎖アミノ酸摂取による持久運動能力増加機構を明らかにするために行ったものである。

Chapter 1 では、ロイシンをはじめとする分岐鎖アミノ酸の生体作用についてのこれまでの知見を概説し、本研究の背景と目的についてまとめている。

低タンパク質食にロイシンを過剰添加することで成長阻害や摂食抑制が生じる。しかし、その発生機構は解明されていない。低タンパク質栄養時には肝臓においてアスパラギン合成酵素 (AS)・3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素 (PHGDH) の発現が増加することが知られており、この発現増加は低タンパク質栄養状態への適応反応と考えられる。そこで、Chapter 2 ではロイシン過剰摂取による成長阻害は低タンパク質栄養時に誘導される AS・PHGDH 発現をロイシンが抑制することにより生じているか検討している。ロイシンを餌に混ぜて摂取させると AS・PHGDH の発現は減少し、同時に摂食抑制と成長阻害が生じることを確認している。一方、ロイシンを強制経口投与した場合、AS・PHGDH の発現が減少するが、摂食抑制ならびに成長阻害は見られないことを明らかにしている。このため、ロイシンによる成長阻害の発生と AS・PHGDH の発現減少には相関がなく、摂食抑制が成長阻害を起こしている可能性がある結論付けている。

そこで次に、Chapter 3 では消化管から脳へ摂食抑制シグナルを伝達している迷走神経がロイシンの摂食抑制作用を媒介しているか解析している。その結果、無処置ラットの摂食量はロイシン食摂取により大きく減少するのに対し、迷走神経切除ラットではその減少がほとんど起こらないことを示している。このことからロイシンによる摂食抑制は迷走神経を介していることを明らかにしている。

ロイシンはリン酸化酵素である mTOR を活性化し、その下流にある真核生物翻訳開始因子 4E 結合タンパク質 (4EBP) のリン酸化を増加させる。これによりタンパク質翻訳は促進される。しかし、その作用の分子機構は明らかにされていない。一方、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\gamma$  転写共役因子 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) は、mTOR と複合体を形成することが知られている。そこで、Chapter 4 ではロイシンによる mTOR 活性化に PGC-1 $\alpha$  が寄与するか検討している。その結果、野生型マウスの骨格筋ではロイシン投与により 4EBP のリン酸化が増加する一方、骨格筋特異的 PGC-1 $\alpha$  欠損マウス (PGC-1 $\alpha$  KO) では、4EBP のリン酸化はほとんど増加しないことを示している。このことから、PGC-1 $\alpha$  がロイシンによる mTOR の活性化に寄与していることを示唆している。

ヒトやラットにおいて BCAA 摂取は持久運動能力を増加させることが報告されている。しかし、マウスにおいても BCAA 摂取が持久運動能力を増加させるかは報告されておらず、さらにその分子機構は明らかにされていない。一方、PGC-1 $\alpha$  が BCAA 代謝を調節していることが示唆されている。そこで、Chapter 5 では BCAA 摂取による持久運動能力増加には PGC-1 $\alpha$  が必要であるかマウスを用いて検討している。その結果、野生型マウスでは BCAA 摂取により持久運動能力が増加する一方で、PGC-1 $\alpha$  KO では持久運動能力が増加しないことを明らかにしている。また BCAA 分解酵素の発現を解析した結果、野生型マウスに比べ PGC-1 $\alpha$  KO では BCAA 分解酵素の発現が低下し、さらに血中 BCAA 濃度が増加していることを示している。これらの結果によりマウスにおいて初めて BCAA 摂取が持久運動能力を増加させることを示した。さらに BCAA 摂取による持久運動能力増加には PGC-1 $\alpha$  が必要であり、BCAA 摂取による持久運動能力の増加には PGC-1 $\alpha$  による BCAA 分解経路の制御が寄与していることを示唆している。

Chapter 6 では、各章で得られた結果をまとめ総括としている。

以上の結果は、ロイシンをはじめとする BCAA が遺伝子発現、摂食、タンパク質翻訳、持久運動能力を調節する機構の一端を解明したものであり、生理活性物質としてのアミノ酸の機能の理解に貢献するものである。従って、本論文は本学博士号授与に値すると判断した。

## 6 最終試験の結果の要旨

平成 28 年 2 月 15 日午後 2 時より図書館視聴覚室において博士学位論文発表会を公開で行った。口頭発表後、最終試験としての質疑応答が行われた。質疑応答では、今後の展開として迷走神経を介して摂食を調節している消化管ホルモン濃度の測定の提案の他、AS、PHGDH の生理的意義、ロイシンの摂取方法の違いによる成長、摂食に与える影響の違い、ロイシンの摂食抑制作用の時系列の変化など、多方面からの質問がなされたが、それぞれに適切に回答した。最終試験の結果としては、審査委員全員一致で合格とした。

以上