

京都大学	博士（医学）	氏名	村田由貴
論文題目	<p>Medium-chain triglyceride diet stimulates less GIP secretion and suppresses body weight and fat mass gain compared with long-chain triglyceride diet (中鎖脂肪酸トリグリセリド食は長鎖脂肪酸トリグリセリド食と比較して GIP 分泌刺激が少なく体重や体脂肪量の増加を抑制する)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】 Gastric inhibitory polypeptide (GIP) は腸管内分泌 K 細胞から分泌されるインクレチンであり、血糖依存性に膵細胞からのインスリン分泌を促進する。GIP は特に脂質である長鎖脂肪酸トリグリセリド (LCT) 摂取時に過分泌され、LCT 食誘導性の肥満やインスリン抵抗性に関与する。ヒトが摂取する脂質には LCT と中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) がある。長期の MCT 食摂取は LCT 食摂取と比較して体重や体脂肪の増加を抑制することが報告されている。しかし、長期 MCT 食摂取における GIP 分泌の影響は不明であり、また長期 MCT 食摂取下における GIP 分泌が体重や体脂肪量に及ぼす影響も不明である。本研究では、野生型 (WT) マウスにおける GIP 分泌への MCT 単回投与の効果を評価し、WT および GIP 分泌欠損 (GIP KO) マウスにおける体重および体脂肪量増加に対する長期 MCT 食の影響を検討した。</p> <p>【方法】 WT マウスに経口単回 MCT オイルまたはラード (LCT) オイル負荷試験を行い、MCT オイル摂取による GIP 分泌を評価した。次に 6 週齢の WT または GIP KO マウスを通常(CF)食群、LCT 食群、MCT 食群の 3 群に分け、長期食事負荷試験を行い、体重と随時 GIP 濃度を測定した。食事負荷後に経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT)、インスリン負荷試験 (ITT)、を行い、エネルギー消費量ならびに体脂肪量を測定した。</p> <p>【結果】 WT マウスにおいて LCT オイル単回摂取では GIP 分泌が強く誘導されたのに対し、MCT オイル単回摂取では GIP 分泌は刺激されなかった。WT マウスにおいて LCT 食群は CF 食群と比較して GIP の過分泌が認められ、24 週食事負荷時の体重が 47.0%増加したが、MCT 食群は GIP の過分泌を誘導せず、MCT 食群の体重は CF 群と比較して 10.7%増加した。一方 GIP KO マウスにおける LCT 食群と MCT 食群の体重は CF 食群と比較してそれぞれ 28.1%、7.5%増加した。WT マウスの内臓脂肪量と皮下脂肪量について LCT 食群は CF 食群と比してそれぞれ 7.5 倍、6.8 倍増加し、MCT 食群は CF 食群と比して 2.4 倍、2.2 倍増加した。一方、GIP KO マウスの内臓脂肪量と皮下脂肪量について LCT 食群は CF 食群と比してそれぞれ 5.5 倍、4.7 倍増加したが、MCT 食群と CF 食群間での有意差はなかった。LCT 食群 WT マウスのエネルギー消費量は CF 群と比較して有意に低値であったが、MCT 食群は CF 群と比較して暗期のみ低値であった。同様に LCT 食群 GIP KO マウスのエネルギー消費量は CF 群と比較して有意に低値であったが、MCT 食群と CF 食群間では有意差はなかった。WT マウスの OGTT での血糖値は 3 群間で有意差はなかったが、MCT 食群のインスリン分泌は CF 群と比較して有意に高く、LCT 食群と比較して有意に低かった。GIP KO マウスでは LCT 食群のインスリン分泌が最も高かったが、LCT 食群の血糖値は CF 群・MCT 食群と比較して有意に高かった。LCT 食群 WT マウスの ITT 後の血糖値は CF 群と MCT 食群と比較して有意に高く、GIP KO マウスにおいても同様の結果であった。</p> <p>【結語】 MCT 食は LCT 食と比較して GIP 分泌刺激が少なく、体重や体脂肪量の増加を抑制した。食事性脂質の組成は GIP 分泌の重要な決定要因であり、摂取後の体重や体脂肪量に寄与する。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

インクレチン gastric inhibitory polypeptide(GIP)は、長鎖脂肪酸トリグリセリド(LCT)摂取時に腸管内分泌 K 細胞から過分泌され、肥満やインスリン抵抗性の形成に関与する。中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)摂取による体重増加は LCT と比較して少ないことが報告されているが、GIP 分泌の関与については不明である。本研究では、野生型マウス(WT)を用いて MCT 摂取時の GIP 分泌を評価し、WT ならびに GIP 欠損マウス(KO)を用いて長期 MCT 食摂取時の GIP 分泌が体重に及ぼす影響を検討した。

LCT の単回摂取は GIP 分泌を刺激するが、MCT は刺激しなかった。WT では、長期 LCT 食摂取は通常食と比較して血中 GIP 濃度が高く、47.0%の著明な体重増加を示した。一方、MCT 食摂取は通常食と比較して同程度の血中 GIP 濃度と 10.7%の軽度な体重増加を示した。KO では、LCT 食摂取は通常食と比較して 28.1%の体重増加にとどまったが、MCT 食摂取は 7.5%と、WT と同程度の体重増加を示した。以上の結果から、MCT 食摂取は GIP 分泌刺激が小さく、体重増加を抑制することが示唆された。

以上の研究は、MCT 摂取時の GIP 分泌と体重増加抑制効果との関係を明らかにしたものであり、糖尿病学および栄養学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 1 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降