

## 論文の内容の要旨

氏名：中 崎 公 隆

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Body Fat-Reducing Effects of Whey Protein Diet in Male Mice

（雄マウスにおけるホエイタンパク食の体脂肪減少効果について）

背景：低出生体重児は、成人期に肥満や 2 型糖尿病などを発症するリスクが高くなるといわれている。ホエイタンパクには、糖・脂質代謝改善作用や抗炎症・抗酸化作用があり、低出生体重児の成人期の疾病発症を予防するのに役立つと考える。しかし、ホエイタンパクがこれらの効果を発揮するメカニズムは、まだ完全には解明されていない。

目的：胎生期から成体期に至るまでホエイタンパクを摂取させた雄マウスを、同期間カゼインタンパクを摂取させた雄マウスと比較し、身体的および生化学的変化を測定することにより、ホエイタンパクが糖・脂質代謝に及ぼす影響を調べ、体脂肪減少に関与するメカニズムを明らかにする。

方法：動物実験倫理委員会の承認を得て、ICR 系統の妊娠マウスにプラグチェック陽性の翌日から、カゼインタンパクを与えるカゼイン群(C 群)とホエイタンパクを与えるホエイ群(W 群)の 2 群に分けた。出生後、それぞれの雄の仔マウスに、妊娠時のホエイ食またはカゼイン食を維持した母マウスの母乳を与えた。離乳後も W 群にホエイ食、C 群にカゼイン食を与え、12 週齢まで飼育した（各群 n=6）。12 週齢で 12 時間の絶食後に体組成を測定し、心臓から採血を行い、肝臓、脂肪を採取した。空腹時血糖値(Fasting blood glucose levels: FBG)、血清インスリン濃度(immunoreactive insulin: IRI)、インスリン抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance: HOMA-IR)、体組成、脂肪重量、血清リポ蛋白濃度、血清および尿中のクレアチニン(Cr)、肝臓の脂質代謝関連遺伝子の発現量を両群間で比較し(各群 n=6)、更に脂肪組織のメタボローム解析を両群間で比較した(各群 n=5)。

結果：出生体重に差は認めなかったが、12 週齢時の体重はホエイ群で有意に低値だった(48.3 vs 61.0 g,  $p < 0.01$ )。FBG は両群で差は認めなかったが、IRI はホエイ群でわずかに低値であり(22.0 vs 47.0  $\mu$ IU/mL,  $p = 0.07$ )、HOMA-IR はホエイ群で有意に低値だった(7.9 vs 19.2,  $p < 0.05$ )。体組成は両群間で有意差は認めないが、脂肪重量はホエイ群で有意に低値だった(2.4 vs 3.8g,  $p < 0.01$ )。血清 Cr 値はホエイ群でわずかに高値だった(0.14 vs 0.11mg/dL,  $p = 0.06$ ) が、尿中 Cr 値はホエイ群で有意に高値だった(54.6 vs 35.8mg/dL,  $p = 0.02$ )。血清コレステロール値は両群で有意差を認めなかったが、血清トリグリセリド値は全ての分画でホエイ群で有意に低値だった(51.5 vs 119.2mg/dL,  $p = 0.01$ )。肝臓の脂質代謝関連遺伝子の発現量は、PPAR $\alpha$  はホエイ群でわずかに高値であったが( $p = 0.08$ )、評価した他の遺伝子では有意差は認められなかった。脂肪組織のメタボローム解析では、抗酸化作用を有するグルタチオン、抗炎症作用を有する 1-メチルニコチンアミドがホエイ群で有意に高値だった(グルタチオン:  $p < 0.01$ 、1-メチルニコチンアミド:  $p = 0.04$ )。

結論：胎生期に開始したホエイタンパクの介入は、抗炎症および抗酸化作用を有するいくつかの代謝産物を増加させた。それにより、脂肪重量は減少し、インスリン抵抗性は改善された。