

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	飯 田 美 穂
<p>論文審査担当者 主 査 産婦人科学 青 木 大 輔 産婦人科学 田 中 守 内科学 伊 藤 裕 薬理学 安 井 正 人</p> <p>学力確認担当者： 審査委員長：田中 守 試問日：平成29年 4月 3日</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：Profiling of plasma metabolites in postmenopausal women with metabolic syndrome (閉経後女性におけるメタボリック症候群の血漿メタボローム・プロファイリング)</p> <p>本研究では、日本人の閉経後女性におけるメタボリック症候群と血中代謝物との関連について、メタボローム解析を用いて検討した。欧米諸国と比べ高いHDLコレステロール値を呈し、肥満度やインスリン抵抗性が低いとされる本邦の閉経後女性のメタボリック症候群においても、欧米人と共通した分枝鎖アミノ酸代謝の病態が関与していることが明らかにされた。</p> <p>審査では、本研究結果と閉経との関連について問われた。エストロゲンがエストロゲン受容体αを介し糖代謝・脂質代謝に保護的に働くことは知られているが、アミノ酸代謝について明らかにされていないとした上で、本研究で解析したアミノ酸を含む極性メタボロームとメタボリック症候群の関連に対する閉経の影響を検証するためには、閉経前と閉経後の女性を比較する必要があると回答された。研究対象者に有経女性の占める割合が少なかったことから、別集団を用いた検証を今後の研究課題としたい旨が回答された。次に、閉経後女性に限定して解析した本研究の長期的スコープについて問われた。メタボリック症候群の診断は今日まで男女共通の診断項目で構成されているが、その発症には疫学的にも分子生物学的にも性差が存在し、予防や早期介入には男女差を考慮した対策が望まれると回答された。今後は男女の比較検討やエストロゲンとの関連に踏み込んだユニークな事象の探索を進め、その際に必要不可欠である各種血中ホルモン濃度の測定も検討していると回答された。血漿中の分枝鎖アミノ酸濃度がメタボリック症候群で上昇する機序について問われた。時間断面研究であることから因果関係の同定が困難であるとした上で、末梢組織における異化の抑制や、骨格筋におけるmTORC1シグナルの増強を介したインスリン抵抗性の誘発など、両者を裏付ける基礎研究の報告について回答された。アミノ酸全般ではなく分枝鎖アミノ酸が特異的に上昇する理由については、律速酵素である分枝鎖α-ケト酸デヒドロゲナーゼ複合体の発現や活性が特異的に低下する一方で、同程度のインスリン抵抗性を示しながらも脂肪組織における異化の低下を骨格筋が代償する群としない群の異なるフェノタイプが存在する可能性があるなど、より詳細な検討が必要であると回答された。本研究のベースであるコホート研究の女性参加者の特性について質問がなされ、年齢の中央値が62歳と比較的高齢であるが、他施設との共同研究により若年層の検討が可能である点や、転入・転出が比較的少ない地域性を活かし高い追跡率による質の高いコホート研究の実施が期待される旨が回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、これまで解明されてきた分枝鎖アミノ酸代謝と本邦のメタボリック症候群との関連を閉経後女性において立証したこと、またエストロゲンの関与に関する研究が今後期待できる可能性がある点において、有意義な研究であると評価された。</p>			