

報告番号	甲栄第 229号
論文内容要旨	
氏名	橋本 理恵
題目	<b>Effects of dietary soy protein on skeletal muscle volume and strength in humans with various physical activities</b> (さまざまな身体活動レベルにおけるヒトの骨格筋量と筋力に対する食事性大豆たんぱく質の効果)
<p>(背景と目的) 高齢化の進む我が国では、加齢や運動不足による寝たきりの患者数が、近年急速に増大している。寝たきり患者では廃用性筋萎縮が起り、さまざまな障害を引き起こす。このことは現在において、社会的にも大きな問題となっている。その原因は、寝たきりなどの不動状態がユビキチンリガーゼの発現を上昇させることが関係していることがわかっている。我々は以前、重力負荷軽減状態ではユビキチンリガーゼ Cbl-b (Casitus B cell lymphoma-b) の発現が増大しており、IRS-1 (insulin receptor substrate-1)をユビキチン化してその分解を促進することを示した。その結果、筋蛋白質合成の低下と筋蛋白質分解の促進により筋萎縮が引き起こされる。そこで我々は Cbl-b に阻害作用のあるペプチドを探した結果、リン酸化チロシンを含むペプチド DGpYMP を発見し、Cblin (Cbl-b inhibitor)と名付けた。Cblin は IRS-1 の分解を抑制しマウスでの坐骨神経切除によって引き起こされた筋萎縮をも抑制した。大豆に含まれる主要な蛋白質グリシニンには Cblin 様配列があることがわかった。さらに、マウスにおける坐骨神経切除で減少した筋肉湿重量を、グリシニン食は回復することができた。今回、我々はヒトにおいても食事性大豆たんぱく質が、筋萎縮に有効かどうかの試験を行った。(方法) 我々は、さまざまな身体活動レベルの 59 名の被験者に対し、食事介入試験を行った。それぞれ、身体活動レベルの低い被験者、身体活動レベルの高い被験者で、カゼインたんぱく質補充群と大豆たんぱく質補充群の 2 つの群に分け、被験者は 1 日当たり 7.8g の粉末状の試験たんぱく質(カゼインおよび分離大豆たんぱく質)を日常の食事に添加し 30 日間継続摂取した。入院している寝たきり患者 (PS: Performance Status スコア 2 または 3: 日中の 50%前後をベッドまたは椅子で過ごしている。)を 3 群に分け、試験食非補充群、カゼインたんぱく質補充群、大豆たんぱく質補充群とした。全ての被験者に対して、試験介入の前後で血液検査、尿検査、MRI (magnetic resonance imaging) の解析、膝の伸展筋力測定を行った。(結果) 身体活動の低い被験者では、30 日間の大豆たんぱく質の補充は、カゼインたんぱく質の補充に比べ、有意に大腿四頭筋量を増加させた。寝たきり患者では、大豆たんぱく質とカゼインたんぱく質両方の群で大腿四頭筋量の増加がみられた。しかも大豆たんぱく質はカゼインたんぱく質に比べ、膝伸展筋力を有意に増加させた。興味深いことに寝たきり患者では、大豆たんぱく質はカゼインたんぱく質よりも骨格筋量を増大させることはなかったが、試験介入後の筋力はカゼインに比べより増強させた。また、寝たきり患者の尿中 8-OHdG (8-hydroxydeoxyguanosine) 濃度は、活動レベルの低いあるいは高い健常者のそれと比較し有意に高くなっていた。この知見は、寝たきり状態では身体に何らかの酸化ストレスを誘導していることを示唆した。一方、たんぱく質補充食を食した寝たきり患者の血中尿素窒素 (BUN) と血清クレアチニン値は正常であったことより、今回の負荷程度のたんぱく質量では、たとえ高齢者であっても腎機能に影響しないと我々は判断した。(まとめ) 今回の調査により、活動量の少ない被験者において、大豆たんぱく質の補充は骨格筋量の増加や筋力の増大を促すことがわかった。また、1 日 8g 程度の食事性たんぱく質の補充は、高齢者において腎機能に負担をかけることなく、安全であることが示唆された。このことから、大豆たんぱく質の補充は不活動や重力負荷軽減による骨格筋の萎縮を予防する有効な方法のひとつになりうるのではないかと考えられた。</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 229 号 氏名 橋本 理恵
審査委員	主査 宮本 賢一 教授 副査 高橋 章 教授 副査 竹谷 豊 教授
<p>題目 Effects of dietary soy protein on skeletal muscle volume and strength in humans with various physical activities (さまざまな身体活動レベルにおけるヒトの骨格筋量と筋力に対する食事性大豆たんぱく質の効果)</p> <p>著者 Rie Hashimoto, Atsuko Sakai, Masumi Murayama, Arisa Ochi, Tomoki Abe, Katsuya Hirasaka, Ayako Ohno, Shigetada Teshima-Kondo, Hiroaki Yanagawa, Natsuo Yasui, Mikiko Inatsugi, Daisuke Doi, Katsunori Takeda, Rie Mukai, Junji Terao, and Takeshi Nikawa,</p> <p style="text-align: center;">平成 27年 3月 12日 The Journal of Medical Investigation に受理済</p> <p>要旨 高齢化の進む我が国では、加齢や運動不足による寝たきりの患者数が、近年急速に増大している。寝たきり患者では廃用性筋萎縮が起こり、さまざまな障害を引き起こす。このことは現在において、社会的にも大きな問題となっている。その原因は、寝たきりなどの不動状態がユビキチンリガーゼの発現を上昇させることが関係していることがわかっている。申請者らは、重力負荷軽減状態ではユビキチンリガーゼ Cbl-b (Casitus B cell lymphoma-b) の発現が増大しており、IRS-1 (insulin receptor substrate-1)をユビキチン化してその分解を促進することを示した。その結果、筋蛋白質合成の低下と筋蛋白質分解の促進により筋萎縮が引き起こされる。そこで申請者らはCbl-bに阻害作用のあるペプチドを探した結果、リン酸化チロシンを含むペプチドDGpYMPを発見し、Cblin (Cbl-b inhibitor)と名付けた。CblinはIRS-1の分解を抑制しマウスでの坐骨神経切除によって引き起こされた筋萎縮をも抑制した。大豆に含まれる主要な蛋白質グリシニンにはCblin様配列があることがわかった。さらに、マウスにおける坐骨神経切除で減少した筋肉湿重量を、グリシニン食は回復することができた。本研究では、ヒトにおいても食事性の大豆たんぱく質が、筋萎縮に有効かどうかの試験を行った。 さまざまな身体活動レベルの59名の被験者に対し、食事介入試験を行った。それぞれ、身体活動レベルの低い被験者、身体活動レベルの高い被験者で、カゼインたんぱく質補充群と大豆たんぱく質補充群の2つの群に分け、被験者は1日当たり8gの粉末状の試験たんぱく質(カゼインおよび分離大豆たんぱく質)</p>	

を日常の食事に添加し30日間継続摂取した。入院している寝たきり患者 (PS: Performance Statusスコア2または3: 日中の50%前後をベッドまたは椅子で過ごしている。) を3群に分け、試験食非補充群、カゼインたんぱく質補充群、大豆たんぱく質補充群とした。全ての被験者に対して試験介入の前後で血液検査、尿検査、MRI (magnetic resonance imaging) の解析、膝の伸展筋力測定を行った。

身体活動の低い被験者では、30日間の大豆たんぱく質の補充は、カゼインたんぱく質の補充に比べ、有意に大腿四頭筋量を増加させた。寝たきり患者では、大豆たんぱく質とカゼインたんぱく質両方の群で大腿四頭筋量の増加がみられた。しかも大豆たんぱく質はカゼインたんぱく質に比べ、膝伸展筋力を有意に増加させた。興味深いことに寝たきり患者では、大豆たんぱく質はカゼインたんぱく質よりも骨格筋量を増大させることはなかったが、試験介入後の筋力はカゼインに比べより増強させた。また、寝たきり患者の尿中8-hydroxydeoxyguanosine 濃度は、活動レベルの低いあるいは高い健常者のそれと比較し有意に高くなっていた。この知見は、寝たきり状態では身体に何らかの酸化ストレスを誘導していることを示唆した。一方、たんぱく質補充食を食した寝たきり患者の血中尿素窒素と血清クレアチニン値は正常であったことより、今回の負荷程度のたんぱく質量では、たとえ高齢者であっても腎機能に影響しないと判断された。

今回の調査により、活動量の少ない被験者において、大豆たんぱく質の補充は骨格筋量の増加や筋力の増大を促すことがわかった。また、1日8 g程度の食事性たんぱく質の補充は、高齢者において腎機能に負担をかけることなく、安全であることが示唆された。このことから、大豆たんぱく質の補充は不活動や重力負荷軽減による骨格筋の萎縮を予防する有効な方法のひとつになりうるのではないかと考えられた。

本研究は大豆たんぱく質の骨格筋萎縮に対する効果についてヒトでの臨床研究を行ったものであり、今後の高齢者における寝たきり予防対策に貢献するもので、博士(栄養学)の学位授与に値すると判定した。