

氏名	佐藤 晶子		
学位の種類	博士（保健学）		
学位記番号	甲第 85 号		
学位授与の日付	2022 年 9 月 21 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	Effect of Thiamin Restriction on Exercise-Associated Glycogen Metabolism and AMPK Activation Level in Skeletal Muscle 短期的なチアミン摂取量の制限が運動時における骨格筋のグリコーゲン代謝および AMPK 活性に与える影響		
論文審査員	主査	新潟医療福祉大学	教授 大 森 豪
	副査	新潟医療福祉大学	准教授 越 中 敬 一
	副査	新潟医療福祉大学	教授 椿 淳 裕

論文内容の要旨

長期的なチアミン（ビタミン B1）摂取量の低下は Wernicke-Korsakoff 症候群や食欲不振などを引き起こすことが知られているが、細胞内チアミン量の低下はこれらの症状に先行して生じる。チアミンは解糖系と有酸素系を連絡する律速酵素であるピルビン酸脱水素酵素の補酵素であり、細胞内における糖質の流れを制御する役割を担う。そのため、チアミン不足に関連した病状が生じる前においても、糖代謝を中心に顕著な代謝異常が生じる可能性が予見されているが、実験的にこの可能性を検証した報告は存在しない。

本研究では、チアミン不足に関連した病状が生じる前の状況下において、細胞内チアミン量の低下がエネルギー代謝に与える影響を検討することを目的とした。特に身体運動は糖質のエネルギー需要を顕著に増加させるため、チアミン不足による影響を大きく与えることが予想される。そこで本研究では、チアミン欠乏食の短期的な摂取が、安静時および運動中における骨格筋内の糖代謝に与える影響を動物実験により比較・検討した。

Wistar 系雄性ラットにチアミン欠乏食を 1 週間摂取させて普通食の場合と比較したところ、チアミン不足に関連した症状はまだ惹起されておらず、また、骨格筋内の細胞内チアミンピロリン酸（チアミンの活性型）量を有意に低下させることに成功した。しかしながら、この状況下において、骨格筋内の筋グリコーゲン量や乳酸量は群間に差を認めなかった。さらに一過性の低強度水泳運動および高強度水泳運動を負荷した場合においても、運動中に消費される筋グリコーゲン量や産生される乳酸量に群

間の差を認めなかった。これらの糖代謝における基質レベルでの検討に加え、さらに基質の動態を制御する蛋白質レベルでの検討を加えた。骨格筋のミトコンドリア量の生合成や骨格筋への糖取り込みを正に制御する AMP 活性化プロテインキナーゼの活性化レベルを測定したところ、安静時および各一過性の運動直後において両群間に差を認めず、骨格筋のミトコンドリア量は両群とも同レベルに維持されていた。

以上のことから、細胞内チアミン量の低下自体は、従来から予見されていた解糖系の代謝異常を引き起こさず、短期間なチアミン量の低下であれば骨格筋内の解糖系の機能は高いレベルで維持されていることが示された。

キーワード：チアミン（ビタミン B1）；グリコーゲン；運動；ミトコンドリア；AMP 活性化プロテインキナーゼ（AMPK）

論文審査結果の要旨

・本論文は、チアミン（ビタミン B1）の摂取量の低下がエネルギー代謝に与える影響を身体運動の観点から探るため、体内チアミン量が低下した条件下における安静時および運動時における骨格筋内の糖代謝の変化を比較・検討した研究である。

・本研究の背景としてこれまでに渉猟された研究ではチアミンを含めた複数のビタミン（B1, B2, C, B6）の摂取制限による影響やチアミン摂取制限による安静時の代謝への影響に関するものが散見されるが、体内チアミン量の低下そのものが安静時および運動時の骨格筋グリコーゲン代謝に与える影響を評価した研究は見られない事が挙げられる。

・本研究では動物実験（雄性 Wister 系ラット）にて短期的なチアミン摂取量の制限によりチアミン不足による欠乏症の症状を惹起させることなく骨格筋（滑車筋）の細胞内チアミン量を低下させることに成功した。この状態で一過性の低強度持久運動および間欠的高強度運動（水泳運動）を負荷後も糖代謝（筋グリコーゲン量、血糖値、インスリン濃度、糖取り込み能、乳酸量）に変化は無く、さらに骨格筋のミトコンドリア量の生合成や AMP 活性化プロテインキナーゼの活性化レベルも安静時および一過性運動時で変化が無いことを明らかにした。これらの結果は、細胞内チアミン量の低下自体は従来から予見されていた糖質の代謝異常を引き起こさず、組織内チアミン量の低下が短期的であれば骨格筋内の糖質代謝の機能は高いレベルで維持されている可能性が新しい知見として得られ、本研究が高い独創性と優位性をもった内容であることを示している。

・本研究において高く評価される点は、①チアミン欠乏の症状が発現する前の細胞内

チアミン低下状態を再現できたこと、②細胞内チアミン量の低下はこれまでの定説とは異なり糖質代謝の異常を引き起こさないという新しい知見を得たこと、③今後、スポーツ現場におけるチアミン摂取方法について示唆を与える研究に発展する可能性を示したこと、の3点に集約される。これらの内容は掲載された学術誌 *Nutrients* においても高く評価され、その結果本論文は *Feature Papers* に選定されている。以下に *Feature papers* の価値についての *Nutrients* の記載を示す：*Feature Papers represent the most advanced research with significant potential for high impact in the field. The Feature Paper can be either an original research article, a substantial novel research study that often involves several techniques or approaches, or a comprehensive review paper with concise and precise updates on the latest progress in the field that systematically reviews the most exciting advances in scientific literature. This type of paper provides an outlook on future directions of research or possible applications.*

・本研究は動物を対象とした短期的な実験であり、中長期の変化や骨格筋以外の臓器への影響、チアミンの代謝に関する別の *pathway* の存在の可能性、ヒトを対象とした研究への発展などが今後の課題として挙げられる。

・以上の内容から本研究は基礎的な新しい知見を示したとともに今後スポーツ栄養の臨床に大きな影響を与える発展が期待され、審査委員会は本論文を博士論文に相応しいと認める。