

氏 名 : 久富 裕子
学位の種類 : 博士 (栄養学)
学位記番号 : 博乙第 3 号
学位授与年月日 : 令和 2 年 3 月 17 日
学位授与の要件 : 学位規程第 3 条第 4 項該当
論文題目 : Changes in difficulty recovery that transient short-term fasting affects
body tissues
「一過性短期間の絶食が体組織に及ぼす難回復性の変化」
論文審査委員 : 主査 准教授 飛奈 卓郎
副査 教授 大曲 勝久
副査 教授 立石 憲彦
副査 講師 松澤 哲宏

一過性短期間の絶食が体組織に及ぼす難回復性の変化

Changes in difficulty recovery that transient short-term fasting affects body tissues

久富 裕子

近年、経済が発展した国では食料が溢れた飽食の時代となり、「栄養の過剰症」が注目される一方で、瘦身目的で行う食事制限に起因した「栄養の欠乏症」が新たな栄養問題となってきた。特に若年女性の痩せ問題は骨密度の低下を招いて将来における骨粗鬆症のリスクを高め、妊娠期の低栄養は胎児の成人後の生活習慣病リスクを高めると指摘されている。減量の方法に食事制限や欠食といった安易な手段に頼る者が多く、健康面への影響が危惧される。本研究では一過性短期間の栄養障害である絶食が体組織に及ぼす影響を及ぼすのかを包括的に理解する一助となるため、とくに摂食を再開した後にも長く回復困難となる組織学的変容に着目して種々の動物実験による検索を試みた。

絶食による体重減少に伴う主要臓器重量の変化を調べた結果、①体重減少以上の割合で萎縮減量する臓器、②体重減少と同割合で萎縮減量する臓器、③体重減少に比べて萎縮減量の少ない臓器、④体重減少と関わりなく見かけ上の萎縮減量が見られない臓器、の 4 タイプに分かれ、絶食時には個体の生命と正常機能を維持するためにより重要な臓器が保護されるも

のと考えられた。また、摂食再開によって減少した臓器重量は速やかに回復し、絶食の影響は一過性であるように見える一方、絶食によっても組織萎縮が認められなかった脳組織においてさえも電顕的観察では細胞内にいくつかの異常所見が認められたことから、絶食が身体に与える影響は単純ではないことが示唆された。

絶食を負荷したラットの体脂肪量の推移を調べたところ、絶食2日で内臓脂肪が、絶食4日で皮下脂肪が消失した。摂食再開により、まず内臓脂肪が増加し、続いて皮下脂肪が増加した。摂食再開後の摂食量には個体差がほとんど無いにも関わらず、脂肪蓄積量には個体差顕著に認められた。また、増加した脂肪量は絶食開始前の体脂肪量の多寡に関係なかった。絶食による急激な体内環境変化は、脂質代謝制御系の賦活化に係わる何らかの遺伝子発現を惹起したのかもしれない。

筋組織への絶食の影響を調べた結果、大腿部においては、体重の減少率に比べると筋組織重量の減少率が大きく、摂食再開後も、体重増加量に比べると筋組織重量の増加は少なく、絶食を契機に体組成が変化する可能性が示された。

骨への絶食の影響を、Ca 出納、骨の軟 X 線画像や CT 画像による解析、などによって調べた。Ca 出納と骨強度に関する実験では、絶食という Ca 供給不足の状態に対応して体内 Ca の損失を抑えようとする生体防御反応が惹起されることが示唆された。また、絶食は骨中 Ca 含有量と骨強度を低下させた。軟 X 線画像による骨解析において、絶食期間中に大腿骨下端と脛骨上端において著しい骨密度の低下が認められた一方で、大腿骨頸部と大腿骨幹部中央は絶食中の骨密度変化が見られず、大腿骨頸部においては摂食再開後に骨密度が低下していた。これは代謝回転速度の速い海綿骨が多くを占める大腿骨下端と脛骨上端が絶食の影響を早期に受けやすいことを示唆している。CT 画像による骨解析において、絶食は腰椎の形態的成長をわずかに抑制したが皮質骨厚に影響はなく、また、骨密度を低下させたが摂食再開で速やかに回復した。しかし、曲げに対する強さを表す「最小断面 2 次モーメント」およびねじれに対する強さを表す「断面 2 次極モーメント」は絶食によって顕著に増加が抑制され、摂食再開後の増加も緩慢で、対照群との差は広がり続けた。モーメントはミネラル成分のマクロ的分布に依存し、骨構造や骨密度の空間的分布に左右される。この結果より、絶食は骨吸収を過度に亢進させ、骨吸収窩における骨梁再構築や石灰化が不完全なまま急速に進行し、骨密度は回復するものの骨構造の不整化を惹起するものと推測された。この骨構造の不整化はリモデリング（骨代謝）のサイクルを経なければ回復されないため、個体に長期の影響を残すことになる。

絶食による組織萎縮が認められなかった脳について、脳機能の一表現としての移動行動および脳組織の構造を調べた。その結果、絶食はマウスの活動量を増やし、いわゆる常同運動の顕著に亢進させた。このような生体リズムの変化は制御中枢である視床下部の機能異常を疑わせた。また、絶食によって海馬歯状回と脳室下帯の神経新生を示すネスチン陽性細胞が消退することが観察された。これらより、絶食は脳機能を障害するとともに脳微細構造の障害を惹起し、難回復性の影響を脳に及ぼす可能性が示唆された。

今回の一連の実験において、一過性短期間の栄養障害とみなされる絶食は様々な生体組織に難回復性の変化を及ぼす可能性が示唆された。痩身ダイエットが若年者を中心として氾濫する現代、絶食をとまなう過度な食事制限が身体にもたらすネガティブな影響に関する情報発信には大きな意義があると考え、本研究が広く人々への認知を深める一助となることを期待する。