

論文審査結果の要旨

学位申請者は、新たな薬用資源を求めてパラオ共和国で現地調査を行い、持ち帰った数多くの薬草の中から、万能薬として使用されている薬草・“Ongael” (*Phaleria cumingii* の葉) に着目し、糖尿病動物および担ガン動物の免疫能に及ぼす影響について薬理学的手法を用いて検討するとともに、抗糖尿病作用および抗腫瘍作用についても検討している。糖尿病罹患者は免疫能が低下し、易感染状態にあることはよく知られており、細胞性免疫や白血球貪食能が低下していることも知られている。また、癌患者においても免疫能が低下していることはよく知られているが、このような観点から多角的に、医薬品素材を探索した研究は皆無といえる。本論文においては、このような背景を研究の中心におきつつ、新たな医薬品素材の探索研究を行っている。

まず、糖尿病マウスの免疫能に及ぼす影響については db/db マウス (2 型糖尿病自然発症マウス) を用いてサイトカイン産生能を指標に検討し、Ongael の細胞性免疫賦活作用を明らかにしている。また、抗糖尿病作用については KK-Ay マウス (2 型糖尿病自然発症マウス) を用いて検討し、有効性を見出している。その作用機序の一つとして、 α -グルコシダーゼ阻害作用を明らかにしている。さらに、MM46 (マウス由来乳癌細胞) 担癌マウスに対して抗腫瘍作用を示すことを明らかにするとともに、その作用機序の一つとして免疫賦活作用を明らかにしている。

有効成分については抗糖尿病作用および免疫賦活作用成分として mangiferin を高得量で単離し、マクロファージ活性化成分として acylglucosylsterol を単離・同定している。非活性成分としては tetracosanol を単離・同定している。また、薬理活性を示し、かつ高得量で単離した mangiferin については HPLC 分析を行い、Ongael 中の mangiferin 含量についても明らかにしている。

本論文は、学位申請者自らが現地調査を行い、パラオ共和国において万能薬として常用されている Ongael に着目し、抗糖尿病薬および抗癌薬として薬用利用できる可能性を検討し、その有用性を見出すとともに、有効成分を明らかにするという「薬用資源学」が目指す基本的な研究姿勢を示したもので、価値ある論文である。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文に十分値するものと認める。

氏名	佐藤 紀代美		
学位の種類	博士 (薬学)		
学位記番号	薬 第 6 1 号		
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 22 日		
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	開発途上国 (タイ) の感染症発生と大学生のライフスタイルに関する公衆衛生学的研究		
論文審査委員 (主査)	教授	棚田	成紀
(副主査)	教授	掛樋	一晃
(副主査)	教授	市田	成志

論文内容の要旨

現在、世界の健康問題に関連した関心事に、「人口の高齢化」、「都市人口の増加」が挙げられ、前者は、健康問題の性質の変化を、後者は疾病パターンの変化や地球環境の悪化をもたらすことが懸念されている。また、世界は開発途上国、中進国、先進国に大別されるが、各々が特有の健康問題を抱えている。開発途上国での健康問題は「二重の負荷Double Burden」と呼ばれ、従来からの各種感染症や寄生虫症といった伝統的な疾患群と癌や脳・心臓疾患などの生活習慣病との両方を同時に抱えている。すなわち開発途上国では、感染症・寄生虫症の問題解決が終わらないうちに、急激な都市化に伴うライフスタイルの変化(欧米化)が進み、食生活が変化し、運動量の減少や脂質摂取量の増大が並行して進んでいる。一方、先進国では、伝統的な疾患群による健康問題について一つずつ解決をしてきた上で、人口の高齢化が始まり、現在では生活習慣病、さらには肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病が重複して発症するメタボリック症候群の問題も深刻化してきているのが現状である。

しかし、近年、過去に確認されていない病原体による新たな感染症(新興感染症)、また、肺炎や結核のように抗生物質の汎用により一時的には減少傾向を示したものの、耐性菌の出現により発症の増加傾向が認められている感染症(再興感染症)が世界中の人々を脅威にさらしている。新興感染症としては、2002年11月に中国広東省仙山において発生した重症急性呼吸器症候群(SARS)や、人への感染例は認められなかったものの2004年初めに日本において蔓延した高病原性鳥インフルエンザなどの例を挙げることができる。また、近年、地球規模で問題となっている温暖化現象による気温の上昇や異常気象などにより、熱帯・亜熱帯地方にのみ認められていた感染症がより南北へ広がることも懸念されている。

健康に関連して肥満は、生活習慣病である糖尿病や高脂血症などを引き起こす要因にもなることが知られている。肥満はライフスタイルによる影響を大きく受け、一般に、食事によるエネルギーの過剰摂取や運動不足による摂取エネルギーに対する消費エネルギーが著しく低下した状態が継続した場合に発症する。そのため、ライフスタイルを見直し、肥満を改善することが生活習慣病の予防にもつながる。一方、近年の日本においては、若年女性におけるやせ願望とその傾向の低年齢化および非肥満者の不必要な減量行為が問題となっている。若年期の不必要な減量行為は内分泌異常を生じさせることも知られており、肥満であるかどうかを正しく判定した上での適切な体重管理方法に関する知識や、体型や体格に関する正しい認識を持つことが重要である。

このように、開発途上国、先進国ともに今後さらに感染症や生活習慣病の問題が深刻

化すると推察される。そこで、本論文では、感染症および生活習慣病予防の視点から、宿主の感受性や健康、体力、栄養といった観点で、感染症についてはその事例が多く報告されているタイの現状を、「やせ」を含む生活習慣病の問題については、同じアジア諸国に属する開発途上国の1つであるタイと先進国であるわが国における大学生の体格やライフスタイルを比較することにより、各々検討を行った。

第1章では、感染症への罹患と生活状況との関連性を明らかにするために1988~2002年のタイにおける27種類の感染症について、人口10万人当りの罹患患者数を算出し、罹患患者数と生活状況との関連性について検討した。生活状況の指標としては、食費、医療費、タバコ、アルコール、教育費、交通費を用い、1ヶ月当りの全消費支出に対するこれらによる支出の割合を算出した。その結果、27種類感染症の罹患患者数と食費、アルコールによる支出の割合との間には相関性が認められず、タバコ、医療費、交通費による支出の割合の間に関連性が認められ、医療費の負担および交通手段・交通網の多様化が関与していることが示唆された。また、感染症の発生状況から予防接種プログラムの有効であることが示唆された。

第2章では、日本およびタイにおいて、ライフスタイルがある程度確立されている大学生を対象として、体格・ライフスタイルに関するアンケート調査を行った。第2章第1節では、日本およびタイの大学生の現在ならびに理想とする身長、体重、体脂肪率、BMIと体型認識、体格認識との関連性について検討を行った。その結果、身長については、日本において女子大学生に比べ男子大学生の方が「高くなりたい」との理想を持っていたが、タイにおいては、性別によらず身長が「高くなりたい」との理想を持っていた。日本およびタイの男子大学生の理想体重は、「増量したい」または「減量したい」と二極化していた。一方、女子大学生は減量したいとの意識が強く、特に日本の女子大学生において強いことがわかった。また、BMIの結果より、日本の男子大学生および女子大学生は98%以上が、また、タイの男子大学生および女子大学生は、85%以上が「やせ」または「標準」であることがわかった。しかし、理想のBMIを算出した結果、「やせ」を望む日本の男子大学生の割合は9.3%、女子大学生では73.9%、また、タイの男子大学生においては16.9%、女子大学生では77.8%となった。一方、「標準」を望む日本の女子大学生は26.1%、また、タイの女子大学生は22.2%であり、現在のやせ願望が今後も続いた場合、健康に影響がでけると予測でき、今後の意識改革が必要であると考えられる。さらに、日本とタイの大学生の体型認識、体格認識は同様の傾向が認められ、主として体重、BMIを意識していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

第2章第2節では、日本とタイの大学生の食習慣、運動習慣について比較を行い、両国がより健康な営みを送るための今後の課題について検討した。その結果、性別に見た年齢、身長、体重、BMIおよび体脂肪率の平均値に両国間の有意差は認められなかった。しかし、体脂肪率については、男子大学生、女子大学生ともに、タイの方が若干高い傾向が認められた。タイの大学生の体脂肪率が日本の大学生に比べて若干高い理由として、朝食欠食率と間食摂取率が高く、運動習慣のある者の割合が低いことが関係していると推察される。また、体力診断の一指標として握力を測定し、性別に見た結果、男子および女子大学生ともに日本よりもタイの方が握力は有意に弱かった。このことは、日本よりもタイの大学生において筋肉量が少なく、基礎代謝が低いことを示唆していると推察される。また、本調査の結果およびタイの気候や食習慣より、タイの人々の基礎代謝は高くはなく、運動の効果が得られにくい体質であるが、理想的な日本型食生活に近い食習慣により肥満が抑制されていると推察される。したがって、タイにおいては伝統的な食習慣を守っていく努力が必要ではないかと考える。また、日本においては、地球温暖化による年間気温の上昇に伴う基礎代謝の低下と若年女性の低体重者の増加を視野に入れ、現在の食生活を改善し、健全な食生活習慣を取り戻すことが重要であると推察される。

本研究の結果より、開発途上国においては、感染症に加えて生活習慣病の発症問題も出現しつつあることが明らかとなった。感染症対策としては、有効なワクチンの必要性に加えて、国民の生活の質を向上させること、そのためには国全体の経済発展が必要であることが示唆された。国際化や地球温暖化により、先進国においても再興感染症が蔓延する可能性も否定できない昨今、各国の経済状況、貧富の格差を是正するような政策が望まれる。また、開発途上国、先進国にかかわらず、特に女性のやせ願望が強い傾向が明らかとなった。近年、「やせ」の状態は抵抗力が減り死亡率が増加することが疫学的研究で報告されている。感染症や癌などの発症に関しては、抵抗力をつけることによって重篤な症状を回避することも可能であることから、ある一定の体重を維持することは健康を保持するために必要である。一方、地球温暖化による基礎代謝の低下も視野に入れ、健康を害するような重度の肥満に陥らないことも大切であり、そのためには、健全な食生活習慣の回復あるいは継続が必要であると考えられる。これらのことより、感染症および生活習慣病予防の視点から、宿主の感受性や健康、体力、栄養に関し、若年者層に対する健康教育の重要性が各論的に改めて示唆された。

近年、過去に確認されていない病原体による新興感染症、また、肺炎や結核のように抗生物質の汎用により一時的には減少傾向を示したものの、耐性菌の出現により増加傾向が認められてきている再興感染症が世界中の人々を脅威にさらしている。感染症の発生には、気候や地理といった条件も大きく関係するため、開発途上国の感染症および主要な疾病発生状況と生活状況との関連性を明らかにすることは、今後の国際的な感染症予防にとって重要である。また、近年、地球規模で問題となっている温暖化現象による気温の上昇や異常気象などにより、熱帯・亜熱帯地方のみに認められていた感染症がより南北へ広がることも懸念されている。

一方、世界の健康問題として、生活習慣病罹患率の増加が挙げられる。その中でも、肥満は生活習慣病の一因となるため減量することが望ましい。しかし、近年、日本においては、若年女性におけるやせ願望とその傾向の低年齢化や非肥満である女子小学生の減量行為について、慢性的な減量行為は薬物使用などの問題行動と関連性があるとの報告がある。さらに、減量を行う前には、肥満かどうかを正しく判定することが重要であり、若年期に不必要な減量行為により内分泌異常が生じることも知られている。したがって、体型や体格に関する正しい認識や適切な体重管理方法に関する知識を持つことは、生涯にわたる健康維持に不可欠である。しかし、理想の体型は健康上好ましい体型よりもやせ傾向にあり、またその傾向は小学生の頃から始まっているとの報告がある。

一方、大学生の体格・体型に関する調査の対象者が居住するタイの食生活については、特に北部地域を中心に大学生あるいは小中高生を対象として行われた調査報告はあるが、ほとんど皆無に等しい。タイは近年めざましい発展を遂げてはいるが、首都バンコクを除いては依然として国特有の文化が継承されている国である。また、日本と同じアジア諸国の一つであり、主食に米、主な動物性タンパク源として魚介類を摂取する理想的とされる日本型食生活に類似した食習慣を持つ国である。

これらの背景に基づき、本論文は、感染症および生活習慣病予防の視点から、宿主の感受性や健康、体力、栄養をキーワードとして、開発途上国（タイ）における感染症への罹患と生活状況との関連性、日本およびタイにおける大学生の食習慣、睡眠習慣、運動習慣などの調査結果について因子分析を行ったものである。

第1章では、感染症への罹患と生活状況との関わりを明らかにするため1988～2002年のタイにおける27種類の感染症について人口10万人当りの罹患患者数を算出し、罹

患者数と生活状況との関連性について検討している。その結果、27種類感染症の罹患
者数と食費、アルコールによる支出の割合との間には関連性を認めず、タバコ、医療費、
交通費による支出の割合の間に関連性を認めている。また、感染症の発生状況から予防
接種プログラムの有効性を証明している。

第2章では、日本およびタイにおいて、ライフスタイルがある程度確立されている大
学生を対象として、体格・ライフスタイルに関するアンケート調査を実施している。第
2章第1節では、日本およびタイの大学生の現在ならびに理想とする身長、体重、体脂
肪率、BMIと体型認識、体格認識との関連性について検討している。その結果、理想の
BMIの結果、「やせ」を望む日本の男子大学生の割合は9.3%、女子大学生は73.9%、
また、タイの男子大学生では16.9%、女子大学生では77.8%となっている。一方、「標
準」を望む日本の女子大学生は26.1%、また、タイの女子大学生は22.2%であり、現在
のやせ願望が今後も続いた場合、健康に影響がでてくると予測でき、今後の意識改革が
必要であると指摘している。さらに、日本とタイの大学生の体型認識、体格認識は同様
の傾向を認め、主として体重、BMIを意識しているとの知見を得ている。

第2章第2節では、日本とタイの大学生の食習慣、運動習慣について比較を行い、両
国がより健康な営みを送るための今後の課題について検討している。その結果、性別に
見た年齢、身長、体重、BMIおよび体脂肪率の平均値に国間の有意差は認めず、体脂肪
率については、男子大学生、女子大学生ともに、タイの方が若干高い傾向を認めている。
タイの大学生の体脂肪率が日本の大学生に比べて若干高い理由として、朝食欠食率と間
食摂取率が高く、運動習慣のある者の割合が低いことを挙げている。また、体力診断の
一指標として握力を測定した結果から、日本よりもタイの大学生において筋肉量が少な
く、基礎代謝が低いことを認めている。

本研究は、感染症および生活習慣病予防の視点から、宿主の感受性や健康、体力、栄
養を視野に、開発途上国（タイ）における感染症への罹患と生活状況との関連性、日本
およびタイにおける大学生の食習慣、睡眠習慣、運動習慣などの調査結果を詳細に分析
しており、ヒトの感染症および生活習慣病予防の領域で寄与するところが大きい。よっ
て、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

氏名	藤田朝彦
学位の種類	博士（農学）
学位記番号	農第89号
学位授与の日付	平成17年9月15日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	アブラハヤとタカハヤを中心としたヒメハヤ属魚類の類縁関係
論文審査委員（主査）	教授 細谷和海
	（副主査） 教授 上野紘一
	（副主査） 教授 櫻谷保之