

論文審査結果の要旨

申請者は、哺乳動物細胞と極めて近い細胞内シグナル経路を有する分裂酵母(*S. pombe*)をモデル生物として用い、進化上高度に保存されたシグナル伝達分子に着目し、これらの生理機能、細胞内シグナル伝達における働きを明らかにするとともに、これらのシグナル伝達経路の異常が引き起こす病態における役割を明らかにしようとした。

細胞内輸送は、細胞内のRNA輸送、細胞内シグナル伝達、細胞周期、アポトーシス、細胞分化等の様々な生命現象の制御、細胞機能の維持に重要であり、原核細胞から真核細胞まで、高度に保存されている。従って、細胞内の物質輸送の障害はウイルス感染、アルツハイマー病、てんかん、高脂血症、各種神経変性疾患、がんなどの様々な疾病の引き金となることが知られている。そのため、近年、細胞内輸送の関連遺伝子群の同定と機能解明が、様々な生物における新たな生理機能を明らかにし、細胞内輸送の機能異常が引き起こす様々な病態を分子レベルで解明に役立つと考えられ、細胞内輸送の制御機構の解明に関する研究は特に注目されており、数多くの研究報告も蓄積されつつある。さらに、クラスリンアダプターAP-1複合体はTGN、エンドソーム、リソソームと細胞膜間の細胞内輸送の過程における輸送小胞の形成や積荷タンパク質の選別に重要な役割を果たしていることが報告されている。しかしながら、クラスリンアダプターAP-1複合体を介する細胞内輸送の制御機構の生理学的意義についての理解は不十分である。

申請者はゲノムサイズが最も小さい真核生物であり、高等生物における細胞周期や膜輸送、シグナル伝達経路などの複雑なメカニズムの解明に優れたモデル生物である分裂酵母(*S. pombe*)を用い、独自の分子遺伝学的アプローチにより、新たなクラスリンアダプターAP-1複合体の $\mu 1$ サブユニットであるApm1の制御因子群を同定し、クラスリンアダプターAP-1複合体を介するGolgi/endosome間の細胞内輸送の詳細な制御機構を解明した。

第1章では、申請者は新たな細胞内輸送の制御因子として、高度に保存された免疫抑制薬感受性原因遺伝子であり、クラスリンアダプターAP-1複合体アクセサリタンパク質をコードするits4+/sip1+遺伝子を同定した。また、Sip1はAP-1複合体と協調的にGolgi/endosome間の膜輸送を制御することを明らかにした。さらに、新規Sip1/AP-1依存的細胞内輸送カーゴとして、 $\beta(1,3)$ -glucan synthaseであるBgs1を発見した。Sip1はBgs1の細胞内局在を制御することにより、細胞壁合成に影響を与えることを証明した。新たなGolgi/endosome間の細胞内輸送の制御機構を提唱し、この成果はPLoS ONEという学術雑誌に筆頭著者として掲載された。

第2章では、クラスリンアダプターAP-1複合体の $\mu 1$ サブユニットであるApm1を介する細胞内輸送経路において機能する新規因子の同定を目的として、分裂酵母のゲノムDNAライブラリーを用いたスクリーニングを行い、apm1-1変異細胞が示す温度感受性および免疫抑制薬感受性を回復できるような因子として、高度に保存された低分子量Gタンパク質をコードするrho3+遺伝子を取得した。さらに、Rho3は、従来考えられていた細胞内輸送のエキソサイトosisにおける、分泌小胞と細胞膜との融合のステップのみならず、Golgi/endosome間の膜輸送においてもAP-1複合体と協調的に制御するという世界で初めての成果を得た。この成果は、学術雑誌PLoS ONEに掲載されるとともに、学術的に優れ、話題性のある研究成果として、日経産業新聞に掲載された。

これらの研究成果は、クラスリンアダプターAP-1複合体/低分子量G蛋白質Rhoを介する細胞内輸送の新たな制御機構を提唱するのみならず、免疫抑制薬感受性の分子メカニズムや細胞内輸送を標的とした新たな治療法の方向性を提唱するものであり、博士後期課程学位論文として価値をもつものとする。

氏名	富永 壽人
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	薬第112号
学位授与の日付	平成25年3月22日
学位授与の要件	学位規程第5条該当
学位論文題目	大学における健康保持増進および生活習慣病予防に関する保健衛生的研究
論文審査委員(主査)	教授 川崎 直人
(副主査)	教授 高田 充隆
(副主査)	教授 仲西 功

論文内容の要旨

我が国の平均寿命は世界最高水準に到達し、超高齢化社会となっている。悪性新生物、心疾患、脳血管疾患などの生活習慣病は、年齢の上昇に伴い、そのリスクが高くなる性質がある。さらに、近年、壮年期以降の世代のみならず、少年期から青年期においても発病しており、今後の患者数の増加が危惧されている。現在、我が国の生活習慣病の現状として、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患は全死亡割合のうち約6割を占めている。また、2008年度患者調査や2009年度国民医療費によると、生活習慣病関連で医療機関を受診している総患者数は約1400万人、医療費は8兆4772億円にも上っている。

近年、生活習慣病は、発症を予防することが重要視されており、食生活の改善や運動などの習慣が重要である。疾病の予防対策には、健康保持増進のための一次予防、早期発見・治療のための二次予防、リハビリテーションなどによる社会復帰のための三次予防があり、生活習慣病予防には、一次予防が最も重要である。生活習慣病の一次予防の施策としては、具体的な目標値を設定した「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」があり、壮年期死亡の減少、健康寿命の延伸、生活の質の向上が目的とされている。さらに、適正な運動や食生活、禁煙を目指した「健やか生活習慣国民運動」や健康日本21（第2次）が開始された。このように、生活習慣の重要性を国民に啓発し、健康に対する自発性を促し、意識の向上を図り、メタボリックシンドローム（MetS）や悪性新生物の予防、心身の健康保持増進を支援する体制を整備する必要がある。

一方、大学生の時期は、自己管理に委ねられた自由なライフスタイルが可能となるために、特に生活習慣が乱れやすい。一般に、生活習慣は、幼少期および少年期に学習され、青年期で確立されると言われている。このことから、青年期は生活習慣病に繋がる出発点とされ、重要な時期である。また、2008年度から、MetSに着目した特定健診・特定保健指導が導入され、内臓脂肪の蓄積による評価が行われている。その診断基準は、腹囲が男性85cm以上、女性90cm以上であることを必須項目とし、選択項目としては、①収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上または高血圧治療、②中性脂肪（TG）150mg/dL以上またはHDL-コレステロール（HDL-C）40mg/dL未満または高脂血症治療、③空腹時血糖（BS）110mg/dL以上または糖尿病治療のうち2項目以上該当でMetS、1項目該当でメタボリックシンドローム予備群（Pre-MetS）と診断されている。

本研究では、生活習慣病予防に関する有益な知見を得ることを目的とし、大学生を対象とした生活習慣および心身状態の把握ならびに教職員を対象とした特定健診における腹囲測定の妥当性および有用性について評価・検討した。

第1章第1節では、大学生の体型認識および朝食欠食について評価・検討した。その結果、男子の朝食欠食率は、前期より後期の方が、自宅生より下宿生の方が高かった。BMIとBIA法の体脂肪率とによる体型分類では、BMIおよび体脂肪率ともに適正範囲を示した男子は約50%、それ以外では、BMIがやせまたは標準でかつ低体脂肪率に分類される男子が多かった。一方、女子の朝食欠食率は、男子と比べて、低いものの、同様の傾向が認められた。また、体型については、BMIおよび体脂肪率ともに適正範囲を示した女子は約50%、それ以外では、BMIがやせまたは標準でかつ高体脂肪率である隠れ肥満に分類される女子が多かった。BMIとBIA法の体脂肪率とにより分類した体型別において、大学生の減量傾向について検討した。その結果、女子において肥満でないに関わらず、強い減量傾向があり、体型を誤認していることが示唆された。

第1章第2節では、大学生の心身の健康状態および睡眠習慣との関連性について評価・検討した。その結果、日々の生活において疲労感を有している学生の割合は、男子で約85%、女子で約90%となった。また、平均睡眠時間は、男子で6.4時間、女子で6.1時間となり、疲労感が高い学生ほど、睡眠時間が短かった。大学生の心身の健康状態は、疲労感および睡眠の質と関連性が認められたことから、相互に関連していることが明らかとなった。

第1章第3節では、大学生の体力と心身の健康状態および生活習慣との関連性について評価・検討した。その結果、心身の健康状態および生活習慣の中で、運動習慣の自己評価が最も低く、大学生の運動に関する意識が低いことが示唆された。一方、体力測定の結果から、背筋力は、男女ともに全国標準値に比べ低値を示し、全身の筋力が低いものと考えられる。また、身長が高い学生は筋力および心肺持久力が高く、柔軟性を持ち、一方、体重および体脂肪率が低い学生は俊敏性が高くなった。さらに、体力と心身の健康状態および生活習慣との間には有意な関連性が認められた。このことから、適切な心身の健康状態および生活習慣が体力向上に必要であることが明らかとなった。

第2章第1節では、特定健診における腹囲測定の誤差について検討した。その結果、男性において体重は約1.5kg減少したが腹囲は約12cm増大した例や女性において体重は約7kg増加したが腹囲はほとんど変動していない例があり、2.6～3.6%の割合で異常値を認めた。したがって、腹囲測定は重要な項目ではあるが、誤差を考慮しなければならないことが示唆された。

第2章第2節では、腹囲の健康指標における適用性を明らかにするため特定健診の結果との関連性について検討した。その結果、女性の腹囲は経年的に増大したが、MetSおよびPre-MetSの割合は変化がなかった。WHOの腹囲基準「男性90cm以上、女性80cm以上」を用いた場合、現行の診断基準に比べ、MetSおよびPre-MetSの割合は、男性においてそれぞれ7.2%および8.8%低下し、女性においてそれぞれ5.8%および10.1%増大した。また、腹囲は、血圧との間に正の相関が、HDL-Cとの間に負の相関が認められた。さらに、腹囲は血圧降下薬の有無、運動不足、体重増加、食習慣などと関連していることが明らかとなった。

以上の結果から、大学生の生活習慣および心身状態に関する現状を把握し、生活習慣の改善に必要な知見を得ることができ、さらに、特定健診における腹囲の測定は、MetSの診断に加え、生活習慣に関連した情報源となることが明らかとなった。本研究の結果は、大学における健康保持増進および生活習慣病予防に寄与できることが示唆された。

論文審査結果の要旨

近年、生活習慣病は、発症を予防することが重要視されており、食生活の改善や運動などの習慣が重要である。疾病の予防対策には、健康保持増進のための一次予防、早期発見・治療のための二次予防、リハビリテーションなどによる社会復帰のための三次予防があり、生活習慣病予防には、一次予防が最も重要である。生活習慣病の一次予防の施策としては、具体的な目標値を設定した「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」があり、壮年期死亡の減少、健康寿命の延伸、生活の質の向上が目的とされている。さらに、適正な運動や食生活、禁煙を目指した「健やか生活習慣国民運動」や健康日本21（第2次）が開始された。このように、生活習慣の重要性を国民に啓発し、健康に対する自発性を促し、意識の向上を図り、メタボリックシンドローム（MetS）や悪性新生物の予防、心身の健康保持増進を支援する体制を整備する必要がある。

一方、大学生の時期は、自己管理に委ねられた自由なライフスタイルが可能となるために、特に生活習慣が乱れやすい。一般に、生活習慣は、幼少期および青年期に学習され、青年期で確立されると言われている。このことから、青年期は生活習慣病に繋がる出発点とされ、重要な時期である。

我が国の平均寿命は世界最高水準に到達し、超高齢化社会となっている。悪性新生物、心疾患、脳血管疾患などの生活習慣病は、年齢の上昇に伴い、そのリスクが高くなる性質がある。さらに、近年、壮年期以降の世代のみならず、少年期から青年期においても発病しており、今後の患者数の増加が危惧されている。現在、我が国の生活習慣病の現状として、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患は全死亡割合のうち約6割を占めている。また、2008年度患者調査や2009年度国民医療費によると、生活習慣病関連で医療機関を受診している総患者数は約1400万人、医療費は8兆4772億円にも上っている。

2008年度から、MetSに着目した特定健診・特定保健指導が導入され、内臓脂肪の蓄積による評価が行われている。その診断基準は、腹囲が男性85cm以上、女性90cm以上であることを必須項目とし、選択項目としては、①収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上または高血圧治療、②中性脂肪（TG）150mg/dL以上またはHDL-コレステロール（HDL-C）40mg/dL未満または高脂血症治療、③空腹時血糖（BS）110mg/dL以上または糖尿病治療のうち2項目以上該当でMetS、1項目該当でメタボリックシンドローム予備群（Pre-MetS）と診断されている。

本研究では、生活習慣病予防に関する有益な知見を得ることを目的とし、大学生を対象とした生活習慣および心身状態の把握ならびに教職員を対象とした特定健診における腹囲測定の妥当性および有用性に関して2章にわたり、検証されている。

第1章第1節では、大学生の体型誤認および朝食欠食について評価・検討を行っている。その結果、男子の朝食欠食率は、前期より後期の方が、自宅生より下宿生の方が高いことを明らかにしている。BMIとBIA法の体脂肪率とによる体型分類では、BMIおよび体脂肪率ともに適正範囲を示した男子は約50%、それ以外では、BMIがやせまたは標準でかつ低体脂肪率に分類される男子が多いことを明らかにしている。一方、女子の朝食欠食率は、男子と比べて、低いものの、同様の傾向が認められたことを明らかにしている。また、体型については、BMIおよび体脂肪率ともに適正範囲を示した女子は約50%、それ以外では、BMIがやせまたは標準でかつ高体脂肪率である隠れ肥満に分類される女子が多いことを明らかにしている。BMIとBIA法の体脂肪率とにより分類した体型別において、大学生の減量傾向について検討を行っている。その結果、女子において肥満でないにも関わらず、強い減量傾向があり、体型を誤認していると考察している。

第1章第2節では、大学生の心身の健康状態および睡眠習慣との関連性について評価・検討を行っている。その結果、日々の生活において疲労感を有している学生の割合は、男子で約85%、女子で約90%であることを明らかにしている。

また、平均睡眠時間は、男子で6.4時間、女子で6.1時間となり、疲労感が高い学生ほど、睡眠時間が短いことを明らかとしている。また、大学生の心身の健康状態は、疲労感および睡眠の質と関連性が認められたことから、相互に関連していることを明らかとしている。

第1章第3節では、大学生の体力と心身の健康状態および生活習慣との関連性について評価・検討を行っている。その結果、心身の健康状態および生活習慣の中で、運動習慣の自己評価が最も低く、大学生の運動に関する意識が低いことを明らかとしている。一方、体力測定の結果から、背筋力は、男女ともに全国標準値に比べ低値を示し、全身の筋力が低下していると考察している。また、身長が高い学生は筋力および心肺持久力が高く、柔軟性を持ち、一方、体重および体脂肪率が低い学生は俊敏性が高くなることを明らかとしている。さらに、体力と心身の健康状態および生活習慣との間には有意な関連性が認められたことを明らかにしている。この結果から、適切な心身の健康状態および生活習慣が体力向上に必要であると考察している。

第2章第1節では、特定健診における腹囲測定の誤差について検討を行っている。その結果、男性において体重は約1.5kg減少したが腹囲は約12cm増大した例や女性において体重は約7kg増加したが腹囲はほとんど変動していない例があり、2.6～3.6%の割合で異常値を認めたことを明らかにしている。したがって、腹囲測定は重要な項目ではあるが、誤差を考慮しなければならないと考察している。

第2章第2節では、腹囲の健康指標における適用性を明らかにするため特定健診の結果との関連性について検討を行っている。その結果、女性の腹囲は経年的に増大したが、MetSおよびPre-MetSの割合は変化がなかったことを明らかにしている。WHOの腹囲基準「男性90cm以上、女性80cm以上」を用いた場合、現行の診断基準に比べ、MetSおよびPre-MetSの割合は、男性においてそれぞれ7.2%および8.8%低下し、女性においてそれぞれ5.8%および10.1%増大したことを明らかにしている。また、腹囲は、血圧との間に正の相関が、HDL-Cとの間に負の相関が認められたことを明らかにしている。さらに、腹囲は血圧降下薬の有無、運動不足、体重増加、食習慣などと関連していることを明らかにしている。

本論文は、大学生の生活習慣および心身状態に関する現状を把握し、生活習慣の改善に必要な知見を得ることができ、さらに、特定健診における腹囲の測定は、MetSの診断に加え、生活習慣に関連した情報源となることを明らかにしている。このことから、本論文の結果は、大学における健康保持増進および生活習慣病予防に寄与するところが大きい。よって、本論文は、博士（薬学）の学位論文に十分値するものと認める。