

氏名(本籍)	むら かし 卓 (千葉県) 村 上 卓 (千葉県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 4157 号		
学位授与年月日	平成 18 年 7 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity (減量が肥満者の血小板由来マイクロパーティクルと線溶指標に及ぼす効果に関する研究)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	山 田 信 博
副 査	筑波大学助教授	博士(医学)	平 松 祐 司
副 査	筑波大学助教授	医学博士	徳 山 薫 平
副 査	筑波大学講師	医学博士	大 塚 定 徳

論 文 の 内 容 の 要 旨

目的：血小板由来マイクロパーティクル (platelet-derived microparticle : PMP) は、活性化された血小板から放出される膜小胞体で、凝固作用を呈する事が知られており、近年、動脈硬化を含む心血管病変の進展に影響する事が示唆されている。plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 活性と tissue-type plasminogen activator (t-PA) 抗原は心血管病変の危険因子である。肥満における PMP 産生と、減量がそれに及ぼす効果に関する報告はない。また、食事療法と食事・有酸素性運動併用療法が PMP や PAI-1, t-PA に及ぼす効果を比較した報告も少ない。従って本研究の目的として、糖尿病合併のない中年肥満者を対象として、1) 肥満の程度が PMP 産生と線溶系蛋白に与える影響、2) 12 週間の食事制限療法と、食事制限と有酸素性運動の併用療法による減量が前述の指標に及ぼす効果について検討した。

対象と方法：〈対象〉日本肥満学会が定める肥満基準 (body mass index : BMI 25 以上) を満たす中年肥満者 60 名で、抗血小板剤の内服、糖尿病の合併、脳梗塞や頭蓋内出血の既往を除外基準とした。〈方法〉参加者を 12 週間の食事制限療法群 (食事群) と食事制限と有酸素性運動療法併用群 (食事・運動群) に無作為に振り分けた。11 名が個人的事情により減量期間中にドロップアウトし、49 名 (男性 25 名, 女性 24 名, 年齢 50.6 ± 1.4 歳, BMI $27.4 \pm 0.3 \text{ kg/m}^2$) を肥満群とした。また、年齢を合わせた非肥満者 37 名 (男性 16 名, 女性 21 名, 年齢 49.2 ± 1.8 歳, BMI $2.8 \pm 0.2 \text{ kg/m}^2$) を対照群とした。対象者全員に研究の目的および測定内容を説明し、書面にて参加の同意を得た。食事制限療法は、女性は平均 1,200 kcal/日、男性は 1,680 kcal/日とした。運動療法は有酸素性運動 (嫌気性代謝閾値水準、または Borg スケールにおける 12 から 14) を 1 回 60 分、週 3 回とした。体脂肪量は生体電気抵抗法を、内臓脂肪面積と皮下脂肪面積は CT 腹部断面像を用いて測定した。血液採取は 12 時間以上の絶食後、午前中に施行した。PAI-1 活性と t-PA 抗原は ELISA を用いて測定し、PMP はフローサイトメトリーを用いて測定した。

結果：肥満群は基礎値で PAI-1 活性, t-PA 抗原, PMP は対照群に比較し有意に高値を呈し, (PAI-1 活性 $p < .001$, t-PA 抗原 $p = .009$, PMP $p < .001$) それぞれ BMI, 腹囲, 体脂肪量と統計学的有意差をもち正の相関を呈した。12 週間の減量プログラムで肥満群は $11.18 \pm 0.60\%$ の体重減少を示した。PAI-1 活性, t-PA 抗原, PMP は有意に減少し, (食事群:PAI-1 活 $p = .015$, t-PA 抗原 $p = .005$, PMP $p < .001$, 食事・運動群: PAI-1 活性 $p < .001$, t-PA 抗原 $p < .001$, PMP $p < .001$) その変化率は BMI, 腹囲, 体脂肪量の変化率に統計学的有意差をもち正の相関を呈した。PAI-1 活性, t-PA 抗原, PMP の変化率は食事群と食事・運動群の間で有意差を認めなかった。(PAI-1 活性 $p = .079$, t-PA 抗原 $p = .357$, PMP $p = .490$)

考察：本研究で初めて, 糖尿病合併のない中年肥満者において PMP 産生が亢進し, 減量に伴い減少する事が報告された。糖尿病を合併しない肥満者における PMP 過剰産生と線溶系蛋白の異常は過剰な脂肪組織に関連する事が示唆された。

結論：PMP 産生と線溶系蛋白に対する減量の効果は, 食事制限療法と食事制限と有酸素性運動併用療法に差を認めなかった。体重減少は脂肪組織の減少を通じて, PMP 過剰産生や線溶系蛋白の異常を改善する可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

この規模の減量教室を継続させた事は評価に値する。研究のデザインについて, 負荷試験を加えた糖尿病の診断, 喫煙や飲酒を考慮した対象の設定, 炎症性サイトカインの測定が望まれた。また, 今後, PMP や線溶系蛋白の異常の生理学的意義に言及した研究が望まれた。さらに, インスリン抵抗性, 糖代謝, 脂質代謝が PMP や線溶系蛋白に及ぼす影響, 血管の伸展性, 血液粘調度の効果について今後の展開が期待された。本研究を通じて, 成長期の小児の適切な食事, 運動療法による体重管理の重要性が示唆された。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。