

社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

<奨励賞>

研究題目：(和)	アミノ酸による体温とエネルギー代謝制御に関する研究		
(英)	Research on modulation of body temperature and metabolic rate by amino acid		
氏名：(和)	山岡 一平		
(英)	Ippeï Yamaoka		
所属機関：(和)	株式会社大塚製薬工場 研究開発センター 探索・創薬研究部 研究員		
(英)	New Product and Business Development Department, R and D Center, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc., Researcher		
学位：	博士(医学)	最終学歴：	平成20年3月、 香川大学大学院医学研究科 機能構築医学専攻博士課程修了
会員番号：	0092006267	入会年度：	2006年

研究業績要旨(1,000字以内)

体温は、体調に異変があるとき最初に気にかける重要な生命兆候である。食事誘発性熱産生の研究は、従来からエネルギー消費とその栄養素特異性について多くの成績が集積されてきたが、熱の収支の表現型である体温を対象としたものは少なかった。申請者は、アミノ酸の新しい機能特性としての体温の恒常性維持機構について、ラットを用いた研究を行ってきた。

全身麻酔は体温の恒常性維持を容易に破綻させ、体温低下をもたらす。この体温低下は手術予後とも関連があることから、予防策として近年アミノ酸輸液製剤が投与されるようになった。しかし、適正使用のためにも詳細な機序の解析が必須であった。申請者は、麻酔下でアミノ酸を投与した場合、覚醒下に比べて血中インスリン濃度と翻訳開始段階の活性を著しく上昇させて骨格筋でのタンパク質合成を刺激すること、このインスリン上昇が骨格筋タンパク質合成、エネルギー消費と体温の連関上昇に寄与することを明らかにした。また、アミノ酸投与によって筋原線維タンパク質の分解が促進し、その程度が深部体温と正に相関することも実証した。これらの事実は、アミノ酸投与時のタンパク代謝回転の向上が体温制御に深く関わりがあることを傍証している。さらに、筋肉タンパク質合成に重要な働きをする分枝鎖アミノ酸が、麻酔時の体温低下抑制効果の発現に必要なアミノ酸群であることも明らかにした。このようなメカニズム解明の過程で、分枝鎖アミノ酸の一種であるイソロイシンが糖代謝と深く関連を持ち、生体内のエネルギー利用を高める作用があることも見出した。

これとは別に、申請者は、食餌性タンパク質が、この体温の概日性形成に深く関わり、活動期と非活動期で独自の調節系により制御していることを見出した。即ち、食餌性タンパク質は、暗期の活動期は下方に、明期の非活動期には上方にそれぞれ体温を遷移させてその恒常性維持に寄与することを明らかとした。一方で、減量効果をもたらすことで知られる高タンパク質食は昼夜にわたってエネルギー消費を増加させて体温を高値に維持することを示した。

これらの研究はこれまで解明が進められていなかったタンパク質・アミノ酸の最も重要且つ基礎的な生理機能特性に着目した新たな研究課題である。今後も体温制御機構の解明に加え、エネルギー過剰・不足が招来する疾病の予防・治療に役立てる研究を展開する考えである。

報文等のリスト

- (1) 論文等(20編以内)
主要な5編に○印を付すこと。
- * 1. **Yamaoka I**, Hagi M, Doi M. Circadian changes in core body temperature, metabolic rate and locomotor activity in rats on a high-protein, carbohydrate-free diet. *Journal of Nutr Sci Vitaminol. (in press)*
- ②. **Yamaoka I**, Doi M, Kawano Y, Nakayama M, Watanabe Y, Oba K, Sugahara K, Yoshizawa F. Insulin mediates the linkage acceleration of muscle protein synthesis, thermogenesis and heat storage by amino acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 386: 252-256, 2009.
3. Yoshizawa F, Mochizuki S, Doi M, **Yamaoka I**, Sugahara K. Ethionine-Induced ATP Depletion Represses mTOR Signaling in the Absence of Increases in AMP-Activated Protein Kinase Activity in the Rat Liver. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73: 1984-1988, 2009.
4. Mikura M, **Yamaoka I**, Kawano Y, Nakayama M, Nakao R, Hirasaka K, Okumura Y, Nikawa T. Glucose infusion suppresses surgery-induced muscle protein breakdown by inhibiting ubiquitin-proteasome pathway in rats. *Anesthesiology.* 110: 81-88, 2009.
- * ⑤. **Yamaoka I**, Mikura M, Nishimura M, Doi M, Kawano Y, Nakayama M. Enhancement of myofibrillar proteolysis following infusion of amino acid mixture correlates positively with elevation of core body temperature in rats. *Journal of Nutr Sci Vitaminol.* 54: 467-474, 2008.
6. 山岡一平、食餌性タンパク質による体温の概日性制御. *アミノ酸研究* 2:65-67, 2008.
- ⑦. **Yamaoka I**, Nakayama M, Miki T, Yokoyama T, Takeuchi Y. Dietary protein modulates circadian changes in core body temperature and metabolic rates in rats. *J Physiol Sci.* 58: 75-81, 2008.
8. **Yamaoka I**. Modification of core body temperature by amino acid administration. *Asia Pac J Clin Nutr* 17(S1): 304-306, 2008. Review.
9. 土居雅子、山岡一平、中山満雄、菅原邦生、吉澤史昭. アミノ酸による血糖値低下作用-イソロイシンのグルコース代謝へ及ぼす影響について-. *栄養生理研究会報* 52: 27-36, 2008.
- ⑩. Doi M, **Yamaoka I**, Nakayama M, Sugahara K, Yoshizawa F. Hypoglycemic effect of isoleucine involves increased muscle glucose uptake and whole body glucose oxidation and decreased hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 292: E1683-1693, 2007.
10. 山岡一平、アミノ酸による体熱産生-麻酔下モデル動物から得た新しい知見-. *栄養生理研究会報* 51: 39-50, 2007
11. 吉澤史昭、渡辺陽介、土居雅子、山岡一平、中山満雄、菅原邦生. イソロイシンの経口投与による血糖値低下作用の解析. *必須アミノ酸研究* 175: 1-7, 2006
- ⑫. **Yamaoka I**, Doi M, Nakayama M, Ozeki A, Mochizuki S, Sugahara K, and Yoshizawa F. Intravenous administration of amino acids during anesthesia stimulates muscle protein synthesis and heat accumulation in the body. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 290: E882-E888, 2006.
13. Okamoto H, Miki T, Lee KY, Yokoyama T, Kuma H, Gu H, Li HP, Matsumoto Y, **Yamaoka I**, Fusumada K, Imagawa T, Wang ZY, Nakamura Y, Takeuchi Y. Effects of chronic ethanol administration on the expression levels of neurotrophic factors in the rat hippocampus. *Okajimas Folia*

Anat Jpn. 83: 1-6, 2006.

14. Doi M, **Yamaoka I**, Nakayama M, Mochizuki S, Sugahara K, Yoshizawa F. Isoleucine, a blood glucose-lowering amino acid, increases glucose uptake in rat skeletal muscle in the absence of increases in AMP-activated protein kinase activity. J Nutr. 135: 2103-2108, 2005.
15. 吉澤史昭, 堺井留以子, 大関茜, **山岡一平**, 土居雅子, 中山満雄, 菅原邦生. 麻酔下での分岐鎖アミノ酸の投与がエネルギー代謝に与える影響. 必須アミノ酸研究 173: 34-39, 2005
16. Doi M, **Yamaoka I**, Fukunaga T, Nakayama M. Isoleucine, a potent plasma glucose-lowering amino acid, stimulates glucose uptake in C2C12 myotubes. Biochem Biophys Res Commun. 312: 1111-1117, 2003.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

(シンポジスト)

本研究内容について、本学会支部会および本学会が活動窓口となる Federation of Asian Nutrition Societies が主催の下記の会議でシンポジストを務めた。

- ・ 第10回アジア栄養会議
「New Frontier of Amino Acids Science」: ○**Ippei Yamaoka**. Modification of core body temperature by amino acid administration. 2007, Taipei.
- ・ 第77回日本栄養食糧学会関東支部大会シンポジウム
「タンパク質・アミノ酸をめぐる最近の話題」: ○**山岡一平**. 体温調節とアミノ酸-古くて新しい話題-. 2006年、新潟

(一般発表)

本研究内容について、本学会大会で下記的一般発表を行った。また、トピックス演題として取り上げられた演題もある。

第62回大会 (2008年)

3A-16p ○**山岡一平**. 高タンパク食の摂取がラットの体温、行動量およびエネルギー代謝の概日性変動に及ぼす影響

第61回大会 (2007年)

3F-8a ○土居雅子、**山岡一平**、中山満雄、望月伸二、菅原邦生、吉澤史昭. イソロイシン投与は筋肉への糖取込み及び全身の糖酸化を亢進し、肝糖新生を抑制する

3F-5p ○**山岡一平**、中山満雄、三木崇範、横山俊史、竹内義喜. 食餌性タンパク質は体温とエネルギー代謝の概日性変動を制御する

第60回大会 (2006年)

3C-9a ○堺井留以子、大関茜、**山岡一平**、土居雅子、中山満雄、菅原邦生、吉澤史昭. 麻酔下での分岐鎖アミノ酸の静脈内投与がエネルギー代謝に与える影響

3C-10a ○土居雅子、**山岡一平**、中山満雄、望月伸二、菅原邦生、吉澤史昭. イソロイシン経口投与がラット骨格筋の糖代謝に与える影響

(その他)

本学会の欧文誌 J. Nutr. Sci. Vitaminol. 2件の論文査読を受諾した。

(3) 特記事項

なし

