

審査の結果の要旨

氏名 三松 貴子

本研究は、社会問題となりつつある 2 型糖尿病の増加に対し、抗糖尿病の効果を持つ物質として注目されてきたヘスペリジンのメカニズムを明らかにするため、溶解度の向上した糖転移ヘスペリジンを、肥満モデルマウスである高脂肪食を負荷した BL/6J マウスに用いて検討し、下記の結果を得ている。

1. 糖転移ヘスペリジンがマウスの個体レベルにおいて、耐糖能障害、インスリン抵抗性改善作用を有することが明らかになった。その作用メカニズムの一つとしては、糖転移ヘスペリジンを投与したマウスの肝臓において **AdipoR1** の発現量が増加していたことより、肝臓におけるアディポネクチン/**AdipoR1** シグナルが増強した可能性が示唆された。
2. 糖転移ヘスペリジンを投与したマウスにおいては、脂肪酸合成に関与する **SREBP-1** の発現は低下し、更にその下流で制御される **FAS** や **SCD-1** の発現は低下し、最終的に肝臓における中性脂質含量は低下していることが示された。
3. 今回の試験において、糖転移ヘスペリジンを投与したマウスは、自由摂取群及び、**Pair-fed** 群のどちらの比較においても、有意に白色脂肪組織における **MCP-1mRNA** は低下していたことから、糖転移ヘスペリジンが白色脂肪組織において、抗炎症作用を持つ可能性が示唆された。糖転移ヘスペリジンのインスリン抵抗性改善作用の少なくとも一部は抗炎症作用を介する可能性が示唆された。
4. 抗肥満効果の作用メカニズムに関しては、**Pair-fed** を行い、摂餌量を揃えたにもかかわらず、糖転移ヘスペリジン群に体重低下が認められた。糞中の脂質量、カロリー量にも有意な差を認められなかったことから、脂質の燃焼亢進作用の可能性が考えられた。そのメカニズムに関しては、今後、脂肪や骨格筋、褐色脂肪組織の遺伝子レベルの解析を行い、その作用メカニズムを明らかにしていく。

以上、本論文は野菜や果物などの植物性食品に含まれるフラボノイドの一種である糖転移ヘスペリジンが、少なくとも肝臓におけるアディポネクチン/**AdipoR1** シグナルを介して、耐糖能障害、インスリン抵抗性改善作用を有することを初めて明らかにした。メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病などの病態においては、肝臓において **AdipoR1** の発現量が低下していることから、今回の試験により糖転移ヘスペリジンはこれら病態を根本的に治療する効果を有する可能性が示唆された。このことは、増加の一途をたどる 2 型糖尿病の治療に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。