

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 李 永實

肥満は、糖尿病や高脂血症、高血圧、動脈硬化といったメタボリックシンドロームの発症と密接に関連していることから、その予防と治療が重要な課題となっている。脂肪細胞は、エネルギーを貯蔵するという役割に加え、血糖値の調節やアディポカインと呼ばれる生理活性物質の分泌など、多様な機能を有する。肥満は、脂肪組織のインスリン抵抗性を引き起こし、それはさらに骨格筋や肝臓の糖代謝異常を伴い、II型糖尿病を惹起する。そのため、脂肪細胞の機能を調節することは、各種生活習慣病予防において重要であると考えられ、特に食品成分の有効な利用が望まれる。本論文では、肥満およびII型糖尿病の予防もしくは改善効果を有する天然素材を探索し、それらが脂肪細胞の機能を調節する分子機構について解析をおこなったものである。

第1章の序論では、関連分野の既知の知見を述べ、研究の目的について記述した。

第2章では、高脂肪食肥満マウスにおける肥満と脂質代謝に対する高麗人参抽出物(KGE)混餌投与の影響について検討した。KGEには白色脂肪組織重量と白色脂肪細胞のサイズを減少させる効果が認められた。また、血中トリグリセリド(TG)濃度とレプチン濃度を低下させる作用も観察された。その分子機構を遺伝子発現の変化を中心に検討したところ、脂質合成関連因子であるPPAR $\gamma$ 2とSREBP-1の遺伝子発現とタンパク質量が低下しており、さらにこれらの因子のターゲットであり脂質代謝に関わるLPL、FASやSCD-1、DGAT-1をコードする遺伝子の発現がKGE投与で減少することを確認した。さらにKGEには腸の脂質吸収を抑制する効果が認められた。これらの結果から、KGEは、脂質吸収の抑制や脂肪合成関連遺伝子の発現減少を介して抗肥満効果と脂質代謝改善効果を発揮すると考えられた。

第3章では、高脂肪食肥満マウスにおいてシークワサー果皮抽出物(SE)混餌投与の効果を検討した。SEには、体重減少作用と、内臓脂肪重量と白色脂肪組織の細胞サイズを減少させる効果があり、血中TG濃度、レプチン濃度を低下させる効果もあった。抗肥満作用の分子メカニズムを検討したところ、肝臓における脂質合成関連因子(SREBP-1c、FASなど)の遺伝子の発現が減少する傾向が見られ、脂肪組織においては脂肪合成に関与する様々な遺伝子の発現が減少することを見出した。これらの結果より、SEは肝臓や脂肪組織における脂肪合成関連遺伝子の制御を介して、抗肥満効果と脂質代謝改善効果を示すと考えられた。

nobiletinは柑橘類に多く含まれるポリメトキシフラボンである。第4章では、nobiletinを精製し、肥満モデルマウスに混餌投与し、肥満とインスリン抵抗性に対する効果を検討した。まず、肥満・糖尿病モデルである*ob/ob*マウスにおける検討で、nobiletinは、血中glucose濃度を低下させ、インスリン抵抗性指標であるHOMA値と耐糖能を改善させた。

また白色脂肪組織と筋肉において、インスリンシグナルの下流因子 Akt のリン酸化と糖輸送体 GLUT4 の細胞膜への移動が増加した。また、白色脂肪組織において、PPAR $\gamma$ とそのターゲットをコードする遺伝子、およびアディポネクチンの遺伝子発現が増加し、炎症性サイトカインの遺伝子は発現が減少した。一方、高脂肪食肥満マウスにおいて、nobiletin 摂取は体重、脂肪組織重量や白色脂肪組織のサイズを減少させた。さらに血中 TG と glucose 濃度を低下させ、耐糖能を改善させる活性があることも示された。nobiletin 投与により、PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ などの脂質代謝に関与する因子の発現が増加していた。さらに、白色脂肪組織における Akt のリン酸化と GLUT4 量が増加した。また、白色脂肪組織でのアディポネクチンの遺伝子発現が増加し、炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$ と MCP-1 の遺伝子が発現低下していた。

以上の結果から、nobiletin は、インスリンシグナルの亢進及びアディポカイン調節、脂肪代謝関連遺伝子の発現調節を介して、抗肥満効果と脂質代謝改善効果、糖代謝やインスリン抵抗性改善効果を示すと考えられた。

第5章では、生薬のシンイ (*Magnolia biondii*) から分離・精製されたリグナン化合物である fargesin について、その効果を検討した。3T3-L1 脂肪細胞において fargesin は、糖取り込みを増加させ、TNF- $\alpha$  により誘導される脂肪分解を抑制した。高脂肪食肥満マウスにおいて体重や脂肪組織重量、血中の遊離脂肪酸と TG 濃度、glucose 濃度を低下させ、さらに耐糖能も改善させた。白色脂肪組織において Akt、AMPK、ACC のリン酸化と GLUT4 量が fargesin 摂取により増加しており、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 などの炎症性サイトカインの遺伝子の発現は減少していた。fargesin は、インスリンシグナルと AMPK 経路の促進及びアディポカインの調節によって、抗肥満効果と脂質や糖代謝の改善効果を示すと考えられた。

以上、本研究は、柑橘類や生薬およびその成分が肥満や糖尿病の予防や軽減において有効であることを示し、生活習慣病予防における新たな手段の可能性を提供するもので、学術的、応用的に貢献するところは少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。