

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	金 珉 智
論文題目	Studies on the promoting effect of food components on energy metabolism through the induction of UCP1 in adipose tissue (食品成分による脂肪組織のUCP1を介したエネルギー代謝促進効果に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>ヒトには白色脂肪組織 (White Adipose Tissue, WAT) と褐色脂肪組織 (Brown Adipose Tissue, BAT) が存在し、それぞれ異なる機能を有する。特にBATは脂肪を分解し熱を産出することで体温を保持すると共に、全身のエネルギー代謝調節に関わる。この作用はBATを構成する褐色脂肪細胞のミトコンドリア内膜に特異的に存在する脱共役タンパク質1 (uncoupling protein 1, UCP1) による。UCP1の発現を高めることが肥満の予防・改善に有効であると考えられる。近年、白色脂肪細胞が褐色脂肪細胞のような機能を獲得する「褐色化」によって、ベージュ細胞と呼ばれる細胞が発生し、体脂肪蓄積の抑制に寄与することが明らかとなっている。本研究では、脂肪組織のUCP1発現誘導を介したエネルギー代謝を活性化させる食品成分に着目し、脂肪組織におけるUCP1発現誘導機構の解析を目的とした。</p> <p>第1章 ブラックジンジャー抽出物が褐色脂肪組織の活性化に及ぼす影響</p> <p>ブラックジンジャー (<i>Kaempferia parviflora</i>) 抽出物 (KPE) 摂取が肩甲骨間BATにおけるUCP1の発現に及ぼす影響について検討した。C57BL/6マウスに高脂肪食 (脂肪エネルギー比: 60%) またはKPE含有高脂肪食 (0.5%または1% KPE) を7週間摂食させたところ、高脂肪食群に比べ、KPE含有食群では酸素消費量が上昇し、体重増加及び体脂肪蓄積が抑制された。また、肩甲骨間BATのUCP1遺伝子とタンパク質の発現量を調べた結果、KPE含有高脂肪食群において増加した。さらに、交感神経活動の指標として尿中ノルアドレナリン (NA) 量を測定した結果、KPE含有高脂肪食群において増加が認められた。以上より、KPE摂取は、交感神経活動の亢進を介して肩甲骨間BATのUCP1発現を増加させ、エネルギー消費を高めることで抗肥満作用を発揮することが示唆された。</p> <p>第2章 魚油摂取がエネルギー代謝に及ぼすメカニズムの解明</p> <p>魚油摂取がエネルギー代謝に及ぼす影響を調べるため、C57BL/6マウスを用い、高脂肪食 (脂肪エネルギー比: 45%) または魚油添加高脂肪食 (高脂肪食に1.2%または2.4%魚油添加) を10週間摂食させた。その結果、高脂肪食群に比べ、魚油添加高脂肪食群では酸素消費量が有意に上昇し、体重増加及び体脂肪蓄積が抑制された。肩甲骨間BAT及び鼠径部WATにおけるUCP1およびβ3-アドレナリン受容体や褐色脂肪細胞関連遺伝子mRNA発現量も魚油摂取により増加した。BATの熱産生は交感神経の強い支配を受けることから尿中NA量と脂肪組織のNA代謝回転を測定したところ、尿中NA量の増加と、肩甲骨間BATおよび鼠径部WATにおけるNA代謝回転の上昇が認められた。さらに、迷走神経切除手術を行ったマウスに対して魚油投与を行ったところ、脂</p>			

肪組織のUCP1発現誘導が認められなくなった。これらの結果から、魚油摂取による脂肪組織におけるUCP1発現誘導は迷走神経を介した交感神経活動の活性化によるものであることが示唆された。そこで、魚油摂取による交感神経活性化の作用点として、UCP1発現誘導作用を持つカプサイシンの受容体として知られている感覚受容器、Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) に着目し、TRPV1欠損マウスを用いた魚油摂食実験を行った。その結果、TRPV1欠損マウスでは、魚油摂取による体重増加や体脂肪蓄積の抑制、酸素消費量の増加、肩甲骨間BATと鼠径部WATにおけるUCP1発現誘導および尿中NA量の増加が認められなくなった。以上より、魚油摂取によるエネルギー代謝の亢進は、TRPV1を介した交感神経活性化によるUCP1発現誘導によるものであることが示唆された。

第3章 エイコサペンタエン酸エチルエステルが交感神経活性化に及ぼす影響

典型的なBATである肩甲骨間BATのみならず、褐色化が発生する鼠径部WATにおいても長期の魚油摂取によって交感神経活動によるUCP1の発現が誘導されることが第1章で示唆された。そこで、魚油摂取による交感神経の活性化を介した応答は迅速な反応であることが推定されたことから、魚油の主な構成脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) のエチルエステル体 (EPA-E) を用いて、経口単回投与の影響を検討した。まず、EPA-E投与後経時的に鼠径部WATにおける*Ucp1* mRNA発現量を測定したところ、EPA-E投与群において、投与後1時間から8時間まで有意に増加し、投与後2時間および4時間の酸素消費量もそれぞれ13%および15%増加した。以上より、EPA-E投与は鼠径部WATにおいて速やかにUCP1発現を誘導し、エネルギー消費を増加させることが示された。さらに、βアドレナリン受容体遮断薬存在下でEPA-Eの投与を行ったところ、EPA-E投与によるUCP1発現誘導は遮断薬存在下では認められなくなった。以上より、EPA-E投与は、交感神経の迅速な活性化による鼠径部WATのUCP1発現誘導を介して、エネルギー消費を速やかに亢進させることが示唆された。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

肥満は体脂肪が過剰に蓄積した状態であり、糖尿病や動脈硬化症などに代表される生活習慣病の主要因として広く認識されている。ヒトは、褐色脂肪組織 (BAT) を持ち、脂肪を分解し熱を産生することで体温を保持するとともに、全身のエネルギー代謝調節に関わる。脱共役タンパク質 (uncoupling protein, UCP)1 の発現誘導はエネルギー消費を上げることが知られているため、脂肪組織におけるUCP1の発現誘導は肥満や生活習慣病の予防・改善につながると期待される。本研究では、脂肪組織のUCP1を介したエネルギー代謝を活性化させる食品成分を見出すとともに、それらのUCP1発現誘導機構の解明を行った。評価される点は以下の通りである。

1. ブラックジンジャー抽出物摂取は、交感神経活動の亢進を介して肩甲骨間BATのUCP1発現を増加させ、エネルギー消費を高めることで抗肥満作用を発揮することを見出した。
2. 魚油摂取は、消化管に分布する感覚受容器TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) の活性化による交感神経活動の亢進を介して、肩甲骨間BATおよび鼠径部WATにおけるUCP1発現を誘導し、エネルギー代謝を亢進させることを見出した。
3. 魚油の主要構成脂肪酸であるエイコサペンタエン酸のエチルエステルの経口投与は、交感神経の活性化による鼠径部WATのUCP1発現誘導を介して、エネルギー消費を速やかに亢進させることを示した。

以上のように、本論文は食品成分によるエネルギー代謝亢進作用を明らかにするとともに、その機構として感覚受容器と交感神経系の活性化を介した脂肪細胞におけるUCP1発現誘導が関与することを示したものであり、食品機能学、食品生理学、食環境学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成28年2月4日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士 (農学) の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降 (学位授与日から3ヶ月以内)