

(論文内容の要旨)

近年、動脈硬化性疾患は世界的レベルでの死因の第1位となっている。糖尿病や高脂血症などの肥満に伴う糖・脂質代謝異常は、動脈硬化性疾患の主要なリスクファクターである。現在、世界人口の約30%が肥満や過体重であり、10年以内には肥満者の人口は2倍に増加するものと予想されている。最近、肥満や肥満関連病態発症において、脂肪組織で起こる炎症反応が重要な要因であることが明らかになってきている。本研究は、肥満に伴う脂肪組織での慢性的な炎症において、中心的な役割を担うペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPARs) の新規活性化因子を植物中の成分から探索するとともに、肥満関連炎症反応に与える影響について検討することを目的としたものであり、その成果は以下のように要約される。

1. 柑橘類成分は様々な健康維持効果を有することが知られている。そこで、ルシフェラーゼレポーターアッセイ系を用いて、PPARs アゴニスト作用を示す柑橘成分のスクリーニングを行った。その結果、auraptene (AUR) が PPARalpha および PPARgamma に対して強いアゴニスト作用を有することを見いだした。また、AUR は、3T3-L1 脂肪細胞において抗炎症作用を有する高分子量アディポネクチンの発現量を増加させた。一方、AUR は 3T3-L1 脂肪細胞において炎症反応惹起に関わるケモカインである monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 の発現を抑制した。PPARgamma アンタゴニストを用いた実験の結果、アディポネクチンの産生増強と MCP-1 の発現抑制は PPARgamma を介するものであることが明らかとなった。以上の結果から、AUR は PPARs アゴニストとして機能し、脂肪細胞においてアディポネクチンの産生を高め、MCP-1 の産生を抑制することにより脂肪細胞での抗炎症作用をもたらすことが示唆された。

2. 多彩な化成品の原料となる松樹脂成分に着目し、同様のスクリーニングを行った結果、dehydro-abietic acid (DAA) が強い PPARalpha および PPARgamma アゴニスト作用を有することを見いだした。肥満は慢性的炎症反応を惹起し、脂肪組織へのマクロファージの浸潤を増加させ、その結果2型糖尿病やアテローム性動脈硬化症を引き起こす。そこで、脂肪組織での炎症反応モデルとして脂肪細胞とマクロファージの共培養系を確立し、DAA の抗炎症作用について検討した。共培養系において DAA は、炎症性因子である MCP-1、tumor necrosis factor (TNF) alpha および nitric oxide の産生を、対照細胞に比して有意に抑制した。以上の結果から、DAA はマクロファージと脂肪細胞の共存下で発生する炎症反応において PPARs のアゴニストとして機能し、炎症を抑制することが明らかになった。

3. 肥満・糖尿病モデルマウスである *KK-A^y* の食餌に DAA を添加し、肥満関連炎症に対する有用性について検討を行ったところ、DAA の摂取は、対照動物に比して血糖値、血漿インスリン値、血漿および肝臓中の中性脂肪値を有意に抑制した。また、DAA の摂取が炎症性因子である MCP-1 や TNF α 、さらに抗炎症性因子であるアディポネクチンに与える影響を検討した。その結果、DAA の摂取は、対照動物に比して血中 MCP-1 や TNF α レベルを有意に抑制し、アディポネクチンレベルを増加させた。これらの因子の動態は遺伝子発現レベルと相関していた。さらに、免疫組織学的手法により、脂肪組織へのマクロファージの浸潤を検討した結果、DAA の摂取は、対照動物に比して有意にマクロファージの浸潤を抑制することを明らかにした。これより、DAA は炎症反応を抑制することにより、肥満に伴う生活習慣病の予防・改善に効果的な食品成分となりうる可能性が示された。

(論文審査の結果の要旨)

経済発展に伴い、肥満人口の増加が世界レベルで社会問題になってきている。近年、肥満が関連する病態の発症において、脂肪組織で起こる炎症反応が重要な要因であることが明らかになった。PPARsは、リガンドによって活性化される核内受容体型転写因子であり、alpha、delta および gamma の3種のサブタイプによって構成されている。近年、特に PPARalpha や PPARgamma を活性化させる合成リガンドが抗炎症作用を有し、それによって糖・脂質代謝が改善することが明らかになってきている。そこで本論文では、植物に含まれる新規 PPARs アゴニストをスクリーニングし、それらの肥満に伴う炎症性疾患の改善に与える影響について検討を行ったものであり、評価すべき点は以下のとおりである。

1. ルシフェラーゼレポーターアッセイ系を用いて柑橘成分のスクリーニングを行い、auraptene (AUR) に PPARalpha および PPARgamma アゴニスト作用を見いだした。AUR は 3T3-L1 脂肪細胞において抗炎症作用物質であるアディポネクチンの産生を高めるとともに、炎症作用物質である MCP-1 の産生を抑制することを明らかにした。

2. 松樹脂成分についても同様の方法でスクリーニングを行った結果、dehydro-abietic acid (DAA) が強い PPARalpha および PPARgamma アゴニスト作用を有することを見いだした。DAA の添加は、脂肪細胞とマクロファージの共培養系において発生する炎症反応において、炎症性因子である MCP-1、TNFalpha および nitric oxide の産生を有意に抑制することを明らかにした。

3. 細胞系において強い PPARs アゴニスト作用が見いだされた DAA の抗炎症作用について、肥満・糖尿病モデルマウスである KK-A^y マウスを用いて *in vivo* での検討を行い、DAA 摂取は肥満に伴う生体炎症反応を抑制し、糖・脂質代謝を改善することを明らかにした。

以上のように本論文は、生活習慣病の主要因である肥満関連炎症反応の抑制作用を有する植物由来 PPARs アゴニストに関する多くの重要な知見を得たものであり、食品機能学、食品生化学および生命有機化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 20 年 4 月 15 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。