

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 農 学 )	氏名	安達 真一
論文題目	Elucidation of the central role of long-chain fatty acids in the palatability of dietary fat by neuroscientific and animal behavioral studies (油脂の嗜好性における長鎖脂肪酸の果たす中心的役割に関する神経科学・動物行動学的研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>油脂に対してマウス・ラットなどの実験動物や人間は高い嗜好性を有している。マウスの研究からは、油脂に対する執着行動に脳報酬系を構成している側坐核に投射するドーパミン神経が関与することが明らかにされてきた。しかし、油脂のどのような化学的特性が報酬系の活性化に寄与しているのかについては研究が進んでいない。</p> <p>本論文は、実験動物を用いた脳報酬系の活性化実験、細胞を用いた口腔内脂肪酸受容候補タンパク質GPR120のアゴニスト活性測定、並びに油脂に対する嗜好性を表す短時間リック行動解析を介して、口腔内での脂肪酸の認識が、報酬系の活性化並びに油脂嗜好性発現に関わっていることを明らかにしたもので、その主な内容は以下のとおりである。</p>			
<b>1. 油脂摂取時の脳報酬系の活性化に関わる長鎖脂肪酸の構造</b>			
<p>食品油脂の主要成分であるトリアシルグリセロールを摂取すると、げっ歯類では有郭乳頭底部に開口するエブネル腺から分泌される高濃度のリパーゼによって口腔内でわずかに加水分解され、微量の長鎖脂肪酸を生じる。ラットを用いたマイクロダイアリシス法によって、低濃度の長鎖脂肪酸を自発的に摂取したときに、側坐核、さらにその投射先である扁桃体でのドーパミン遊離量が速やかに増加することを見出した。長鎖脂肪酸のメチルエステルや、食品油脂用の食感を有するミネラルオイルはドーパミンの遊離を惹起しないことが明らかになった。</p>			
<b>2. 細胞培養系を用いたGPR120アゴニスト活性の評価</b>			
<p>脂肪酸の受容体候補タンパク質であるGPR120を安定発現させたHEK293細胞に20種類の脂肪酸を培地中に添加し、細胞内カルシウムイオン濃度の変化からアゴニスト活性を評価した。炭素鎖長が14から22の不飽和脂肪酸に高い活性が見出された。オレイン酸は強いアゴニスト活性を示したが、構造異性体であるエライジン酸やバクセン酸はアゴニストとはならなかった。また、長鎖脂肪酸のメチルエステルは活性が見られなかった。これらのことから、GPR120のアゴニストとして炭素鎖長、二重結合の数、立体構造、カルボキシル基の有無が大きな影響を与えることを明らかにした。</p>			
<b>3. 動物行動学的手法による長鎖脂肪酸の嗜好性評価</b>			
<p>動物の嗜好性を評価できる一分間リック行動実験によって、種々の脂肪酸に対する嗜好性を検討した。嗜好性の指標であるリック数の高い脂肪酸はGPR120に対するアンタゴニスト活性の強い脂肪酸と高い相関性があることを見出した。</p>			

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)

食品油脂は口腔内では脂肪酸の形で認識されると考えられている。また、油脂に対する高度の嗜好性には、脳報酬系が関与していることが示唆されてきた。しかし、これらを食品に含まれる各種の脂肪酸の構造から関連づけた研究はなかった。

本論文は、動物の行動学的研究、脳の報酬系を標的としたマイクロダイアリシス、並びに口腔内での脂肪酸受容体候補タンパク質の脂肪酸特異性について、脂肪酸の構造の視点から比較検討したものであり、評価できる点は以下のとおりである。

### 1. 油脂摂取時の脳報酬系の活性化に関わる長鎖脂肪酸の構造

ラットを用いたマイクロダイアリシス法によって、低濃度の長鎖脂肪酸を自発的に摂取したときに、側坐核およびその投射先である扁桃体でのドーパミン遊離量が速やかに増加することを見出した。長鎖脂肪酸のメチルエステルや、食品油脂様の食感を有するミネラルオイルはドーパミンの遊離を惹起しないことを明らかにした。

### 2. 細胞培養系を用いたGPR120アゴニスト活性の評価

GPR120を安定発現させたHEK293細胞に対して炭素鎖長が14から22の不飽和脂肪酸に高いアゴニスト活性を見出した。GPR120のアゴニストとして炭素鎖長、二重結合の数、立体構造、カルボキシル基の有無が大きな影響を与えることを明らかにした。

### 3. 動物行動学的手法による長鎖脂肪酸の嗜好性評価

動物の嗜好性を評価できる短時間リック行動実験によって、種々の脂肪酸の嗜好性を検討した。嗜好性の指標であるリック数はGPR120に対するアゴニスト活性の強さと高い相関性があることを見出した。

以上のように、本論文は、食品の嗜好に関わる重要な成分である油脂に関して、その口腔内受容、脳報酬系の刺激、嗜好行動を検討し、油脂の高い嗜好性に関わる脂肪酸の構造を示したものであり、栄養化学、食品科学、食品分子機能学、農産製造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26年12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。

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）