

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	金 英一
論文題目	Identification and characterization of tomato-derived new active compounds ameliorating obesity-associated abnormalities in glucose and lipid metabolism (肥満に伴う糖・脂質代謝異常を改善するトマト由来新規機能性成分の探索と機能解析)		
(論文内容の要旨)			
肥満症はメタボリックシンドローム発症の主要因となる。肥満状態では、糖・脂質代謝異常や脂肪組織での慢性的な炎症反応を惹起し、脂質異常症や糖尿病さらには動脈硬化の発症にまでつながることが明らかとなってきた。現在、このような病態発症に対して様々な薬剤が治療に用いられているが、食品による予防・改善が社会的ニーズとなってきた。トマトは世界で最も生産量が多い野菜であり、その美味しさや栄養価などから、最も身近な食材の一つである。最近、トマト摂取により糖尿病や脂質異常症が改善されることが報告されているが、その詳細な作用機序は明らかにされていない。本研究では肥満症に対して有効なトマト由来機能性成分の単離・同定とそれらの機能の解析を行った。本論文の内容は以下のように要約される。			
1. 肥満に伴う慢性炎症に有効なトマト由来活性成分の探索：肥満状態の脂肪組織では、肥大化した脂肪細胞とマクロファージ(Mφ)の炎症性因子を介した炎症反応が惹起しており、糖代謝異常につながると考えられている。本研究では、トマト特有のフラボノイドであるnaringenin chalcone(NGC)に着目し、 <i>in vitro</i> にて慢性炎症に対する有効性を評価した。その結果、NGCはMφにおける炎症性シグナル形成を阻害することで、脂肪細胞とMφの相互作用による炎症反応を抑制することが明らかとなった。このことから、NGCは肥大化した脂肪組織における慢性炎症に対して有効であることが示唆された。			
2. 肥満に伴う糖・脂質代謝異常に有効なトマト由来活性成分の探索：肥満に伴う代謝異常を制御する因子として、peroxisome proliferator-activated receptor α(PPARα)が重要であると考えられている。PPARαは脂質代謝関連遺伝子の転写を制御することで、体全体の脂質代謝ひいては糖代謝にも影響することが知られている。そこで、トマトに含まれるPPARα活性化成分の探索を行った。まず、トマト果実のエタノール抽出物をHPLCにて分画し、ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いてPPARα活性化を指標としてスクリーニングを行った。その結果、PPARα活性化を示す画分が得られた。この画分をNMRおよびLC/MSにて分析した結果、活性化成分は9-oxo-octadecadienoic acid(9-oxo-ODA)であった。さらに、マウス肝臓の初代培養細胞を用いて <i>in vitro</i> における9-oxo-ODAの機能の解析を行った。その結果、9-oxo-ODAにより脂肪酸酸化関連酵素の発現量が増加し、細胞内脂肪(triglyceride; TG)蓄積量が減少した。このことから、9-oxo-ODAは肝細胞のPPARα活性化を介した脂肪酸酸化の亢進により、細胞内TG蓄積を抑制させることが明らかとなり、脂質代謝異常の改善に有効であることが示唆された。			
3. 肥満に伴う糖・脂質代謝異常に有効なトマトジュース由来活性成分の探索：上記2.と同様の条件で、トマト加工品について活性成分の探索を行ったところ、トマトジュースに含まれる13-oxo-octadecadienoic acid(13-oxo-ODA)が高いPPARα活性化作用を有することが明らかとなった。さらに、肥満・糖尿病モデルマウスKK-Ayに13-oxo-ODA添加高脂肪食を摂取させ、機能性の評価を行った。その結果、13-oxo-ODAは肝臓における脂肪酸酸化を亢進することで、高脂肪食による血中および肝臓中のTG量の上昇を抑制することが明らかとなった。また経口糖負荷試験の結果から、13-oxo-ODAは糖代謝異常の改善にも有効であることが示唆された。			
以上のように、本研究ではトマトに含まれるNGCが抗炎症作用を、さらに9-oxo-ODAや13-oxo-ODAがPPARα活性化作用を有することを明らかにし、トマトが肥満に伴う糖・脂質代謝異常改善に有効な成分を含む食品素材であることを見いだした。			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

近年、疾病の一次予防の観点から食品成分による予防・改善が重要となっている。そのような社会的背景から、肥満に伴う糖・脂質代謝異常に対して有効な食品成分の詳細な作用機構を解明する必要性が高まっている。トマトは世界で最も生産量が多い野菜であり、その美味しさや栄養価などから最も身近な食材の一つである。近年、トマト摂取による糖尿病および脂質異常症の改善効果が報告され、肥満に伴う病態発症に対して有効な食品素材として、予防・改善への応用が期待されている。しかしながら、その作用機構は明らかではなく、その解明が期待されていた。

本論文は、肥満に伴う糖・脂質代謝異常の改善をもたらすトマトの機能性に着目し、その活性成分の単離・同定とその詳細な作用機構を検討したものである。評価すべき主要な点は以下の通りである。

1. 肥満は、肥大化した脂肪細胞とマクロファージ間の連鎖的炎症反応により糖代謝異常を惹起させる。そこで、トマト特有のフラボノイドである NGC に着目し、炎症反応に及ぼす影響について検討した。その結果、NGC はマクロファージにおける炎症性シグナルの形成を抑制し、細胞間の連鎖的炎症反応を阻害することを明らかにした。すなわち、NGC は肥満状態での抗炎症作用を有し、糖代謝異常の改善に有効である可能性を見いだした。
2. 肥満に伴う代謝異常を制御する因子として PPAR α に着目し、トマトに含まれる PPAR α 活性化成分の探索を行った。その結果、トマト果実に含まれる 9-oxo-ODA が PPAR α のアゴニスト様作用を有することを明らかにした。さらに、マウス肝細胞を用いて、9-oxo-ODA の脂質代謝に及ぼす影響について検討を行った。その結果、9-oxo-ODA は脂肪酸酸化を亢進させ、細胞内の脂肪蓄積を抑制させることを明らかにした。すなわち、9-oxo-ODA は PPAR α 活性化を介した脂肪酸酸化の亢進により、肝臓の脂質異常症を改善する可能性を見いだした。
3. トマトジュースには 13-oxo-ODA が含まれ、13-oxo-ODA もまた 9-oxo-ODA 同様 PPAR α のアゴニスト様作用を有することを明らかにした。さらに、肥満・糖尿病モデルマウス KK-Ay を用いて 13-oxo-ODA の糖・脂質代謝に及ぼす影響について検討を行った。その結果、13-oxo-ODA は肝臓や骨格筋における脂肪酸酸化の亢進を介して、高 TG 血症、脂肪肝、さらには高血糖や耐糖能異常の発症を抑制することを明らかにした。すなわち、13-oxo-ODA は PPAR α 活性化を介した脂肪酸酸化の亢進により、脂質代謝異常ひいては糖代謝異常をも改善する可能性を見いだした。

以上のように、本論文は、肥満に伴う糖・脂質代謝異常の改善をもたらすトマトの機能性およびその作用機構をはじめて詳細に検討し、その活性成分としてNGC、9-oxo-ODAおよび13-oxo-ODAを同定したものであり、食品機能学、食環境学、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23年 1月13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) Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開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