

京都大学	博士（医学）	氏 名	藤原 秀哉
論文題目	Curcumin inhibits glucose production in isolated mice hepatocytes (マウス単離肝細胞においてクルクミンはブドウ糖産生を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
クルクミンは、カレー粉に含まれるターメリックの一成分であり、抗炎症作用、抗酸化作用、抗癌作用を有することが知られている。さらに糖尿病ラットにおいては、血糖改善作用を有することが報告されている。2型糖尿病の病態においては、高血糖の原因として肝糖産生亢進がしばしば認められるが、クルクミンの肝臓におけるブドウ糖代謝に対する影響については未だ報告がない。そこで本研究では、肝糖産生に対するクルクミンの影響について明らかにすることを目的とした。方法として、健常の絶食マウスから単離した肝細胞を用いて培養液中の pyruvate や dihydroxyacetone phosphate を基質にした糖新生に対する影響を検討したところ、25 μ M クルクミンの2時間暴露は対照群と比較して各々45%、35%糖新生を抑制した。そしてクルクミンは1 μ M から25 μ M の範囲で濃度依存性に pyruvate からの糖新生を抑制した。高濃度のインスリン(10 nM)存在下に25 μ M のクルクミンを加えると、糖新生はインスリン単独の暴露時よりも更に 45%抑制された。以上の結果から、クルクミンはインスリンシグナリングとは独立した細胞内情報伝達経路を介して糖新生を抑制すると考えられた。 さらに肝臓グリコーゲン分解から生じる糖産生に対するクルクミンの影響を検討した。自由摂食マウスから単離した肝細胞において25 μ M クルクミンの2時間暴露は、対照群と比較してグリコーゲン分解から生じる糖産生を20%抑制した。そしてクルクミンは1 μ M から25 μ M の範囲で濃度依存性にグリコーゲン分解から生じる糖産生を抑制した。高濃度のインスリン(10 nM) 存在下に25 μ M クルクミンを加えると、グリコーゲン分解はインスリン単独の暴露時よりも更に 20%抑制された。以上の結果から、クルクミンはインスリンシグナリングとは独立した細胞内情報伝達経路を介してグリコーゲン分解を抑制すると考えられた。 次にクルクミンが肝糖新生を抑制するメカニズムを明らかにするために、糖新生を制御する3つの律速段階酵素である glucose-6-phosphatase (G6Pase), fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)の活性に及ぼすクルクミン(25 μ M)の影響について検討した。2時間のクルクミン暴露はFBPase 活性に影響しなかったが、G6Pase ならびに PEPCK の活性を30%低下させた。肝臓におけるAMP kinase の活性化は、インスリンとは独立した作用機序を通じてG6Pase と PEPCK の両遺伝子発現を抑制し糖新生を抑制することが知られている。そこでクルクミン(25 μ M)のAMP kinase 活性への影響を検討したところ、2時間のクルクミン暴露は、AMP kinase α鎖の172番目のアミノ酸残基であるスレオニンのリン酸化を促進し活性を増加させた。従って、クルクミンは肝臓においてAMP kinase を活性化し、G6Pase 活性と PEPCK 活性を抑制することにより、肝糖新生を抑制することが示された。 以上の結果から、クルクミンは、肝糖新生ならびにグリコーゲン分解を抑制することにより肝糖産生を抑制し、抗糖尿病作用を発揮する可能性が示唆された。			

（論文審査の結果の要旨） クルクミンはカレー粉に含まれる抗酸化物質であり、糖尿病ラットにおいては血糖改善作用を有することが報告されているが、そのメカニズムについては不明な点が多い。 申請者は、健常の絶食マウスならびに自由摂食マウスから単離した肝細胞を用いて、糖新生基質から生じる糖新生ならびにグリコーゲン分解から生じる糖産生に及ぼすクルクミンの影響について検討した。クルクミンは濃度依存性に、糖新生ならびに糖産生を抑制した。またインスリンとクルクミンの同時暴露は、糖新生ならびに糖産生を相加的に抑制した。したがって、クルクミンはインスリンシグナルとは独立した細胞内情報伝達経路を介して、肝細胞における糖新生基質から生じる糖新生ならびにグリコーゲン分解から生じる糖産生を抑制することが示された。 次に肝細胞において糖新生を制御する3つの律速段階酵素である G6Pase, FBPase, PEPCK の活性に及ぼすクルクミンの影響について検討した。その結果、FBPase 活性には影響を及ぼさなかったが、G6Pase ならびに PEPCK の活性を低下させた。さらにクルクミンは G6Pase と PEPCK の両遺伝子発現を抑制することが知られている AMP kinase 活性を増加させた。 以上の結果は、クルクミンが肝臓においてAMP kinase を活性化し、G6Pase 活性と PEPCK 活性を抑制することにより糖新生を抑制し、抗糖尿病作用を発揮する可能性を示唆している。以上の研究は、食物成分に由来する抗酸化物質のクルクミンが肝臓における糖代謝を改善することを明らかにし、糖尿病の病態の解明ならびに新たな治療法の開発に寄与するところが大い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成20年5月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			