

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	李 泳佳
論文題目	Studies on the effects and mechanism of food components on obesity-related inflammation (肥満関連炎症における食品成分の作用とメカニズムに関する研究)		
(論文内容の要旨)			
肥満を背景とした生活習慣病の原因として、脂肪組織の慢性炎症が重要である。肥満状態の脂肪組織では、肥大化脂肪細胞と浸潤したマクロファージの慢性炎症の悪循環がインスリン抵抗性を引き起こすと考えられている。肥満に伴う炎症は、様々な脂肪細胞機能の破綻を引き起こす。先行研究により肥満に伴う炎症が、脂肪細胞の熱産生機能を担い全身のエネルギー代謝に重要な役割を果たすuncoupling protein 1 (UCP1)の発現誘導を抑制することが明らかとなっている。そこで本研究では、これらを改善する食品成分を検討するとともに、炎症性因子が脂肪組織のUCP1発現に与える影響を解明することを目的とした。			
第1章 アシタバ由来食品成分が肥満に伴う炎症反応に与える影響			
アシタバは、抗酸化、抗腫瘍、抗糖尿病作用を有する食品として用いられている。そこで、アシタバの抗炎症作用に着目し、アシタバ由来機能性成分 Xanthoangelol (XA)と4-Hydroxyderricin (4-HD)が脂肪組織の炎症に与える影響について検討した。肥大化した3T3-L1脂肪細胞のconditioned medium (L1-CM) で刺激したマクロファージ系RAW細胞、また、肥大化3T3-L1脂肪細胞とRAW細胞の共培養系の脂肪組織炎症モデル系を用いて検討したところ、XAおよび4-HDの抗炎症作用が明らかとなった。さらに、XAと4-HDはL1-CM刺激したRAW細胞のJNKのリン酸化を抑制することで、抗炎症作用を発揮することが示唆された。C3H10T1/2脂肪細胞におけるβアドレナリン受容体アゴニスト (isoproterenol : ISO) 処理によるUCP1の遺伝子発現の誘導は、lipopolysaccharide (LPS)単独処理したRAW細胞の培養上清(RAW-CM)により抑制されたが、LPSとXAまたは4-HDで同時処理したRAW-CMでは抑制されなかった。また、高脂肪食負荷マウスに対しXAと4-HD を摂食させた結果、脂肪組織における炎症関連遺伝子の発現上昇が抑制された。以上の結果から、XAと4-HDは炎症反応を抑制し、炎症による脂肪細胞機能の破綻を防ぐことが示唆された。			
第2章 アシタバ由来食品成分が脂肪細胞分化に及ぼす影響			
脂肪細胞分化の穏やかな促進は、インスリン感受性の高い小型脂肪細胞の数を増やし、肥満関連疾病を予防するのに有効である。そこで、アシタバ由来機能性成分XAと4-HDが脂肪細胞分化過程に与える影響について検討した。4-HD処理は脂肪細胞分化過程の脂肪蓄積、脂肪細胞分化マーカー遺伝子発現を亢進させた。また、4-HDは脂肪細胞の分化に必須の転写因子であるPeroxisome proliferator-activated receptor γ の活性を有意に上昇させた。さらに、4-HDは、抗糖尿病および抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンの産生を亢進させ、糖取り込みを促進させた。これらの結果から、4-HDは脂肪細胞の分化を亢進し、インスリン感受性を増強させることが示唆された。			

第3章 炎症因子IL-1 β がUCP1発現誘導に及ぼす影響

先行研究によって、LPS刺激したRAW細胞由来の液性因子により脂肪細胞のUCP1発現誘導が抑制されることが示唆されている。ここでは、活性化したRAW細胞が分泌するIL-1 β がUCP1の発現誘導に与える影響について検討した。ISOで刺激することにより増加した脂肪細胞のUCP1 mRNAの発現は、活性化RAW細胞の培養上清により有意に抑制された。この抑制作用はIL-1受容体アンタゴニストや抗IL-1 β 抗体の添加により回復した。また、IL-1 β はUCP1発現誘導を抑制し、その作用にはERK活性化が関与していると推察された。さらに、IL-1 β 投与は寒冷暴露によるマウス脂肪組織のUCP1発現誘導を抑制した。以上より、脂肪組織の炎症によって惹起されるUCP1発現誘導の抑制機構には、IL-1 β が関与してい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)

肥満を背景として発症するメタボリック症候群の基盤として、全身の軽度の慢性炎症反応が挙げられる。肥満状態の脂肪組織ではマクロファージと脂肪細胞の相互作用により慢性的な炎症状態が惹起され、uncoupling protein 1 (UCP1) の発現誘導が抑制されることが示唆されている。また、UCP1発現誘導はエネルギー消費を増強させることが知られている。すなわち、炎症による脂肪細胞のUCP1発現誘導の抑制を改善することは生活習慣病の予防・改善につながると期待される。しかし、食品成分の抗炎症作用によるUCP1の発現誘導抑制の改善については、不明な点が多い。本論文では、炎症によるUCP1の発現誘導抑制と脂肪細胞機能の改善をもたらす食品成分を見出すとともに、肥満状態の脂肪組織由来の炎症性サイトカインによるUCP1発現誘導抑制作用とその機構を明らかにした。評価される点は以下の通りである。

1. アシタバ由来成分であるXanthoangelolと4-Hydroxyderricin (4-HD) が、マクロファージの炎症反応経路であるJNKのリン酸化を抑制することにより炎症性サイトカインの生成・分泌を減少させ、その結果、脂肪細胞のUCP1発現誘導抑制を改善させることを見出した。
2. 4-HDは、脂肪細胞分化と機能維持に必須の役割を果たす転写因子Peroxisome proliferator-activated receptor γ のアゴニストとなり、脂肪細胞の分化を穏やかに促進させ、脂肪細胞のインスリン感受性を増強させることを見出した。
3. 肥満状態の脂肪組織の炎症反応によって惹起される脂肪細胞のUCP1発現誘導抑制には、マクロファージ由来のIL-1 β が関与していることを明らかにした。

以上のように、本論文は、食品由来の機能性成分による脂肪組織での慢性炎症の抑制作用、および炎症による脂肪細胞でのUCP1発現誘導抑制機構を明らかにするとともに、食品成分の抗炎症作用が脂肪細胞の生理機能を維持するうえで重要であることを示したものであり、食品機能学、食品生理学、食環境学の発展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 9月 8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）