

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	林 珊
論文題目	Studies on the effects of functional food components on obesity-related disorders (肥満関連疾患における食品由来機能性成分の作用に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
経済の発展により飽食化した現代社会において、肥満は世界的な問題となっている。肥満に伴い、糖・脂質代謝異常の発症や脂肪組織での慢性的な炎症反応の惹起により、2型糖尿病（以下、糖尿病と記す）や動脈硬化などの生活習慣病へ進展していくことが知られている。このような飽食化による肥満に起因する病態を、食の観点から改善することはきわめて重要である。本研究では、肥満関連疾患における食品由来機能性成分の作用について検討した。本研究の内容は以下のように要約される。			
1. 肥満に伴う糖・脂質代謝異常に対するオーラプテン (Aur) の作用			
リガンド依存性転写因子であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPARs) は、生体における糖・脂質代謝を制御している。PPARαは主に肝臓および骨格筋における脂肪酸β酸化を調節しており、PPARγは、脂肪組織およびマクロファージ(MΦ) において、脂肪細胞の分化促進作用や抗炎症作用に関与している。柑橘類に含まれるクマリン類の一種であるオーラプテンは、PPARαとγのデュアルアゴニスト活性を持ち、柑橘類の機能性成分として有用である。そこで、生体内におけるAurの糖・脂質代謝への影響を検討するために、肥満糖尿病モデルマウスを用いてAurの機能評価を行った。その結果、Aurの摂取は、肥満による脂肪組織重量の増加を抑制するとともに、耐糖能およびインスリン抵抗性を改善した。また、肝臓においては、トリグリセリド含量がAur摂取群で有意に低下するとともに、PPARαの標的である脂肪酸酸化系の遺伝子発現量が増加し、脂肪酸酸化を亢進することが示唆された。以上の結果から、Aurは、<i>in vivo</i>において、PPARαの活性化を介して糖・脂質代謝異常の改善を促すことが示唆された。			
2. 肥満に伴う慢性的な炎症反応におけるオーラプテンの作用			
肥満状態の脂肪組織では、MΦの浸潤が多く見られる。MΦが、炎症性サイトカインを分泌し、慢性的な炎症反応を惹起させる。そこで、Aurが脂肪組織における炎症反応に及ぼす影響を検討するために、脂肪組織における炎症反応のモデルとして、脂肪細胞 (3T3-L1) と炎症性MΦのモデル細胞であるRAW264の共培養系を用いて、<i>in vitro</i>におけるAurの機能評価を行った。その結果、共培養により促進されたTNFαなどの炎症性サイトカインの分泌量は、Aurの添加により顕著に抑えられた。さらに、Aurによる炎症抑制の作用機序を、3T3-L1細胞の培養上清をRAW264細胞の培養液に添加することにより検討したところ、培養上清により活性化したRAW264細胞において、Aurはp38MAPKのリン酸化を抑制し、炎症性サイトカインの分泌を抑制した。以上の結果から、Aurはp38 MAPK経路を介して、脂肪組織におけるMΦの炎症反応を抑制することが示唆された。			
3. 脂肪組織中のM Φ の表現型の制御におけるタウリンの作用			
肥満状態において、炎症性のM1 MΦは肥満の進行と共に脂肪組織に浸潤する一			

方、抗炎症性のM2 MΦは減少することが報告されている。このような脂肪組織における MΦの表現型を制御できれば、生活習慣病の新たな治療法になると考えられる。タウリン (Tau) は魚介類に多く含まれ、様々な生理作用を持ち、生体内に多く存在する遊離アミノ酸として知られている。そこで、Tauが肥満に伴う炎症反応及びMΦの表現型に与える影響について検討するため、食餌誘導性肥満モデルマウスである高脂肪食摂取C57BL/6Jマウスを用いて、*in vivo*におけるTauの機能評価を行った。その結果、Tauの摂取により肥満に伴う脂肪組織への炎症性M1 MΦの浸潤が抑制され、対照的に抗炎症性M2 MΦの発現は増加した。また、Tau摂取により、脂肪組織中のTNF α などの炎症性サイトカインの発現は減少し、抗炎症性サイトカインであるIL-10の濃度は有意に増加した。絶食時血糖値および血中インスリン値は、Tauの摂取により有意に低下した。以上の結果から、TauはMΦの浸潤およびその表現型を改善することにより炎症反応を抑制し、肥満に伴う糖・脂質代謝異常を改善することが示唆された。

これらの結果より、AurおよびTauは肥満に伴う生活習慣病の予防・改善に有効な食品成分であ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)

現在、大きな社会的問題ともなっている肥満は、各種生活習慣病やメタボリックシンドロームの第一義的要因であることが明らかとなってきた。肥満状態での糖・脂質代謝異常や脂肪組織の慢性的な炎症反応が病態悪化の要因であり、その状態を抑制する基礎並びに応用研究の重要性が指摘されてきている。本研究は、食事レベルでの生活習慣病の予防・改善という観点に基づき、肥満関連疾患における食品由来機能性成分の作用について検討したものである。評価すべき主要な点は以下のとおりである。

1. オーラプテン (Aur) は、柑橘由来成分であり、PPAR α と γ のデュアルアゴニスト活性を持つ。PPARsは、糖・脂質代謝や炎症反応の制御に関与していることから、生体内におけるAurの影響を検討した。その結果、Aurの摂取は、肥満による脂肪組織重量の増加を抑制するとともに、糖代謝を改善した。また、Aurは肝臓において中性脂肪量を減少させるとともに、PPAR α の標的である脂肪酸酸化系遺伝子の発現量を増加させ、脂肪酸酸化を亢進したことから、Aurは、PPAR α の活性化を介して糖・脂質代謝作用を発揮することが示唆された。
2. Aurが脂肪組織における炎症反応に及ぼす影響を検討した。脂肪組織における炎症反応のモデルとして、脂肪細胞と炎症性M Φ 細胞の共培養系を用いて、Aurの機能解析を行ったところ、共培養により促進された炎症性サイトカインの分泌はAurにより顕著に抑制された。Aurの炎症抑制の作用機序を検討したところ、Aurはp38MAPK経路を介して、炎症性サイトカインの分泌を抑え、脂肪組織におけるM Φ の炎症反応を抑制することを見いだした。
3. 脂肪組織には、炎症性のM1 M Φ と抗炎症性のM2 M Φ 二種類の表現型が存在し、このM Φ 表現型を制御できれば、生活習慣病の新たな予防・治療につながる。タウリン (Tau) は魚介類に多く含まれ、様々な生理作用を持っていることが知られている。そこで、Tauが肥満に伴う炎症反応およびM Φ の表現型に与える影響について、食餌誘導性肥満モデルマウスを用いて検討した。その結果、Tauの摂取により肥満に伴う脂肪組織への炎症性M Φ の浸潤は抑制され、対照的に抗炎症性M2 M Φ の発現は増加した。また、脂肪組織中のTNF α などの炎症性サイトカインの発現はTau摂取により減少し、抗炎症性のIL-10の濃度は有意に増加した。絶食時血糖値および血中インスリン値はTauの摂取により有意に低下したことから、TauはM Φ の浸潤およびその表現型を改善することにより炎症反応を抑制し、肥満に伴う糖・脂質代謝異常を改善することが示唆された。

以上のように、本論文は、食品由来の機能性成分が肥満関連疾患に及ぼす影響について詳細に検討し、食品由来成分が糖・脂質代謝の増進作用や抗炎症作用を介して生活習慣病の改善効果を示すことを明らかにしたものであり、食品機能学、生命有機化学、食環境学に寄与するところが多い。

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 25年 2月 12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