

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 堀場 太郎

本論文は、食品成分の3次機能の中でも特に、メタボリックシンドローム、ロコモティブシンドロームをはじめとした代謝性疾患リスクのコントロールに関わる機能性に着目し、トマトに含まれるフラボノイドのナリンゲニンカルコン、ユズ種子に含まれるリモノイドのオバクノン、マンゴスチン果皮に含まれるキサントンの $\alpha$ -マンゴスチンについて機能解析を実施した結果をまとめたものである。近年の高齢化に伴う疾病や機能障害による医療費の増大を軽減するためには、個人が継続的に生活習慣を改善することで積極的に健康を増進してゆくことが肝要であるとされ、生活習慣改善の一環として「食」の寄与するところは大きいと考えられる。本研究では上記の食品由来成分が各々異なる作用機序により、代謝性疾患のリスクを低減する可能性を示し、これらを活かした疾患リスクの低減が実効性のある選択肢となるために必要と考えられる課題など、今後の展望について述べている。本論文は5章からなる。

第1章は序論で、現在の日本社会において代謝性疾患の患者数およびその医療費が増大している現状を背景として述べ、代謝性疾患と関わりの深い体組織や因子、および本研究において研究対象とした食品成分について今までの知見を総括し、これらの食品成分による代謝性疾患リスクのコントロールを目指した機能解析を行うという本論文の目的を述べている。

第2章では、トマト果皮に含まれるナリンゲニンカルコンが脂肪細胞において、血糖低下作用やインスリン抵抗性改善作用を示すアディポサイトカインであるアディポネクチンの遺伝子発現および分泌を亢進すること、そして、それは脂質代謝のマスターレギュレーターである核内受容体 PPAR $\gamma$  による転写活性化を介していることを示している。また、DNA マイクロアレイ解析の結果から、ナリンゲニンカルコンがエネルギー代謝に関わっている様々な遺伝子群、特にミトコンドリアの酸化的リン酸化に関わる遺伝子群の発現を上昇させていることを示し、ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化の活性化を介したインスリン抵抗性改善の可能性について論じている。ナリンゲニンカルコンがアディポネクチン受容体の1つである AdipoR2 の遺伝子発現を上昇させていることについても言及し、アディポネクチンのオートクライン/パラクライン作用の増強が起こっている可能性を示している。本章では、上述したような遺伝子発

現の調節等により、ナリングニンカルコンが脂肪細胞のインスリン抵抗性を改善する可能性について考察している。

第3章では、ユズの種子に含まれるリモノイドの1種であるオバクノンが糖・脂質代謝改善および骨格筋重量増加作用を示すことについて検証を行っている。肥満・2型糖尿病モデル動物である **KKAy** マウスにペアフィードにて **0.1%** オバクノン食を摂取させ、その後の血糖や臓器重量測定結果から、オバクノンが血糖低下作用、体脂肪低減作用、骨格筋重量増加作用を発揮していることを示した。また、レポータージーンアッセイによる検討で、これらの作用は主に胆汁酸受容体である **TGR5** の活性化と、核内受容体 **PPAR $\gamma$**  のアンタゴナイズによって発揮されている可能性を示している。骨格筋重量増加作用メカニズムの検証については今後の課題であるものの、**GPCR** である **TGR5** の活性化による細胞内 **cAMP** 濃度の一過性の上昇や、**Akt-mTOR** 経路が関与している可能性について考察している。

第4章では、東南アジア原産の熱帯性常緑樹であるマンゴスチンに含まれるキサントンの1種である  $\alpha$ -マンゴスチンの骨格筋合成・筋管形成亢進作用について論じている。**C2C12** 細胞を  $\alpha$ -マンゴスチンの存在下で筋管へと分化させると、 $\alpha$ -マンゴスチン非存在下で分化させた細胞と比較してより太い筋管が形成され、筋管合成のマーカー遺伝子の1つである **Myl2** の発現が上昇することを確認している。さらに、**DNA** マイクロアレイ解析により、 $\alpha$ -マンゴスチン処理によって骨格筋の構成因子や骨格筋分化に関わる遺伝子群の発現が上昇していること、および骨格筋の分解に関与するミオスタチンの阻害因子の発現が上昇していることを示している。 $\alpha$ -マンゴスチンは骨格筋分化の促進とともに、その分解に関わる因子の阻害作用を持つ遺伝子の発現を上昇させることにより、筋管形成を促している可能性が考えられると考察している。

第5章は総合討論であり、各章の結果を概観したうえで、各食品成分の作用メカニズムを踏まえた交互作用の可能性について触れ、代謝性疾患リスク低減策としての機能性食品素材の活用をより実効性のあるアプローチへとつなげるために必要と考えられる課題として、費用対効果を考えた開発の推進やヒト臨床試験によるエビデンスの蓄積が必要になると考察している。

以上、本研究は食品由来成分による代謝性疾患リスク低減の可能性を示し、産業上の実効性を踏まえ、今後の展望と課題を提示するものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。