

氏名	淵上 彩紗		
学位の種類	博 士 (理 学)		
学位記番号	博 甲 第 10297 号		
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Analysis of Anti-metabolic Syndrome Effect of Kaempferol in TSOD Mice (TSODマウスにおけるKaempferolの抗メタボリックシンドローム作用解析)		
主査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
副査	筑波大学助教	博士 (理学)	櫻井 啓輔
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	桑山 秀一
副査	筑波大学教授	博士 (医学)	千葉 智樹

論 文 の 要 旨

本論文は、Kaempferol (KPF) のメタボリックシンドローム改善作用を明らかにするために、「TSOD マウスにおける Kaempferol の抗メタボリックシンドローム作用解析」を行い、その成果について述べている。

メタボリックシンドロームは肥満や脂質異常症、高血糖などの症状を併発した状態のことを指し、心疾患や二型糖尿病のリスクを上昇させるため、世界規模の深刻な問題となっている。ポリフェノール的一种であり、多くの野菜や生薬に含まれる KPF は、近年 *in vivo* 及び *in vitro* における様々な研究から抗メタボリックシンドローム作用を持つことが示唆されている。しかし、これまで *in vivo* においては正常動物における高脂肪食負荷モデルでの効果検証の報告が中心であった。メタボリックシンドロームの原因は高カロリー摂取をはじめとする食事由来のみならず、遺伝的要因が大きく影響し、栄養摂取と消費のバランスが乱れることで発症することが知られている。著者は、メタボリックシンドローム病態マウスの中でも多因子の遺伝的背景を原因として病態を呈する TSOD マウスを用いることにより、よりヒトのメタボリックシンドロームの病態に近い状態で KPF の抗メタボリックシンドローム作用を検証し、その作用メカニズムを解析することを目的としている。

本論文で著者は、TSOD マウスに 0.004% または 0.012% の KPF 溶液を 6 週間飲水投与し、肥満、脂質異常症および耐糖能に対する効果を解析し、その成果を述べている。まず著者は、肥満について、KPF が精巢上体周囲脂肪の重量低下作用をもつことを見出した。次に著者は、脂質異常症について、KPF が血中総コレステロール、血中 LDL 低下作用、また血中 HDL の上昇作用を持つことを明らかにした。さらに著者は耐糖能について、経口糖負荷試験により、KPF が耐糖能改善効果を有することを見出したと述べている。

続いて著者は、抗肥満効果、脂質異常症改善効果、耐糖能改善効果について作用メカニズムの解析を行い、その成果を述べている。まず著者は、内臓脂肪蓄積抑制に関連する作用メカニズムとして肝臓及び脂肪組織の遺伝子発現制御に着目し、KPF が肝臓及び脂肪組織の脂肪酸合成関連遺伝子の発現を抑制し、肝臓の脂肪酸 β 酸化関連遺伝子の発現を亢進することを見出した。次に著者は、脂質異常症改善についてリポタンパク

代謝に関連する遺伝子発現制御に着目し、KPF が肝臓の LDL 受容体の遺伝子発現を亢進すること、また肝臓の Apo-A1 の遺伝子発現を亢進することを見出した。続いて著者は、耐糖能改善に関する作用メカニズムとして耐糖能を調節することが知られている血中ホルモンに着目し、KPF が血中のレジスチンレベルを低下させることを明らかにしたと述べている。

本論文において著者は、TSOD マウスにおいて KPF が内臓脂肪蓄積抑制効果、脂質異常症改善効果、耐糖能改善効果をもち、抗メタボリックシンドローム作用を有することを明らかにした。さらに著者は、その作用機序の一部として、内臓脂肪蓄積抑制については脂肪酸合成遺伝子の発現抑制および脂肪酸β酸化遺伝子の発現亢進を介していること、また脂質代謝異常症改善については肝臓中 LDL 受容体および ApoA-1 遺伝子発現亢進を介していること、さらに耐糖能改善については血中レジスチンレベルの抑制を介していることを明らかにしている。著者は、本論文で用いた KPF の飲水投与条件は、一日の体重当たりの投与量に換算すると 5 mg/kg および 15 mg/kg であり、ヒトが一日で摂取可能な用量において KPF が抗メタボリックシンドローム改善効果をもつことを TSOD マウスを用いて初めて明らかにしたと結論づけた。また著者は、作用機序についても明らかにしたことで、KPF が複数の作用点を持ち相加的にメタボリックシンドロームの症状を改善すること、さらに異なった作用機序を有する食品成分との併用による相乗効果が期待できると結論づけている。

審 査 の 要 旨

本論文で著者は、多因子の遺伝的背景によりメタボリックシンドロームを呈する TSOD マウスにおいて、KPF が内臓脂肪蓄積抑制効果、脂質異常症改善効果、耐糖能改善効果をもつことを示した。さらに、その作用機序の一部として脂肪酸合成遺伝子の発現抑制、脂肪酸β酸化遺伝子の発現亢進、肝臓の LDL 受容体遺伝子および ApoA1 遺伝子の発現亢進、血中レジスチン低下を示した。本研究成果は、ヒトのメタボリックシンドローム病態に近い病態マウスにおける KPF の抗メタボリックシンドローム効果を示し、その作用機序を解析しただけではなく、ヒトでの投与も可能な低用量での効果を報告した初めての報告であり、学術的に大きな意義があるだけでなく、KPF の臨床応用への価値を科学的根拠により裏付け、人々の健康寿命の延長ひいては医療費削減への道を拓くものでその功績は大きい。

令和4年1月25日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。