

氏名	富貴澤 伸哉
学位の種類	博 士 (生命農学)
学位記番号	博 甲 第 10464 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
審査学術院	理工情報生命学術院
学位論文題目	ホップ由来フラボノイド「イソキサントフモール」の 肥満発症予防効果

主査	筑波大学准教授	博士 (工学)	大津 厳生
副査	筑波大学教授	博士 (農学)	高谷 直樹
副査	筑波大学准教授	博士 (工学)	橋本 義輝
副査	筑波大学助教	博士 (学術)	河野 祐介

論 文 の 要 旨

本論文は、ホップ由来フラボノイドである「イソキサントフモール (IX)」の肥満発症抑制作用を高脂肪食肥満誘導モデルマウスにおいて実験的に検証し、腸内細菌叢や各種代謝物量の変動の比較解析を通して、その作用機序を解明することを目的としたものである。

第1章で、著者は本研究の課題に設定した「肥満」に関する社会的・学術的な状況や取り組み等の背景を示した。肥満は糖尿病を始めとした生活習慣病の原因因子でもあり、肥満により惹起されるインスリン抵抗性が2型糖尿病の主な原因となる。肥満は世界中で増加する状況下にあり人類の重要課題と言える。本研究で著者はビールの主原料であるホップに含まれるフラボノイドの一種であるIXに着目した。IXは狭義にはフラバノンの一種でありビール最終製品中にも存在するが、機能性に関しては報告がほとんど存在しない。本研究で、著者はIXの肥満発症予防に資する機能性食品成分としての可能性を検討した。

第2章から第4章で、著者は60 kcal %高脂肪食による肥満誘導モデルマウスを用いた検討を行い、IXの8週間継続投与により体重増加並びに内臓や肝臓中脂肪 (トリグリセリド) の蓄積が抑制されることを明らかにした。また、盲腸内容物を用いた腸内細菌叢解析の結果、IX投与群においては、*Akkermansia muciniphila*、*Blautia coccooides*等の存在比率が高かった。これらの存在比率は非肥満者で高いと報告されており本研究の結果と矛盾しない。次に、著者は無菌マウス (GF) を用いた同様の検討を行い、その比較から腸内細菌叢の変化と肥満発症抑制作用の因果関係を考察した。その結果、GFではIXの肥満発症抑制作用が認められなかった。つまり、IXの肥満発症抑制作用には腸内細菌叢が関与することが裏付けられた。最後に、著者はメタボローム解析を実施し、IX投与時の糞便中代謝物の濃度の違いを解析した。その結果、胆汁酸、核酸、アミノ酸の糞便中濃度を、高脂肪食摂取で生じる変化とは逆の方向に制御する効果が明らかになった。二次胆汁酸に関しては、IX投与がその産生を抑制するという結果であった。このとき、腸内細菌叢解析結果によると、二次胆汁酸を産生するとされる菌種の割合が減少していた。よって、著者はこれらの菌種割合の減少が、上記のIX投与時の二次胆汁酸の産生低減の原因であると考察した。

第5章で著者は総括と展望を述べている。本研究を通じて、IXの肥満発症抑制作用の一部は腸内細菌叢の変化を介したものであると考察を行っている。しかしながら、現在のところその抑制作用に関与する菌種や糞便中の代謝物濃度変化とのより直接的な因果関係については、今後解明すべき課題としてあげている。また、IX

の作用標的が腸内細菌叢であるユニークな可能性を提示した。著者は本成果の産業応用に向けては、工業的な製造等の事業化工程に特有の課題が想定されると述べている。これらを順にクリアしていくことで、肥満や糖尿病発症の予防に有益な機能性食品の開発が可能となり、食品を通して、様々な社会的課題の解決に波及すると考えられると著者は論じている。

審 査 の 要 旨

本論文の最重要成果は、IX投与が実際に肥満を抑制することとその実効濃度を実験的に証明したことである。また、「腸内細菌叢の存在」がその作用の媒介因子であることを示した点は、生物学的にもユニークな現象として興味深い。なお、IXはその高純度製品が市場に存在しないため、著者らは、ホップメーカーと連携してIX製造プロセスから自ら開発し、カスタム品として実験試料の調達に漕ぎ着けた。つまり、本論文の成果は、他では容易に成し得ないと考えられ、その独自性や新規性は極めて高いと評価できる。著者は、菌叢や代謝物のマルチオミクスデータ解析により、腸内の膨大かつ複雑な成分種や菌種の中から、体重と相関性を示す因子の絞り込み・特定に成功し、IXの作用を「より詳細な因子のプロセス」として説明しうる仮説を幾つか提唱した。これは、IXの作用の全容解明の観点からは、実験検証が（数的に）可能なプロセスが具体的に提示されたこととなり、基礎科学的な進歩性も高い。これに関して、審査会では、本成果の情報をもとに「体重と相関性が高かった菌種のみを腸内細菌として定着させた各マウス」を活用し本論文と同様の研究を進めると、作用機序の解明に大きな進展が見込めることなどが議論された。本論文の知見及び研究プロセスは、「肥満」のみならず、広く機能性分子を扱う学術ないし産業応用領域において、実例的なロールモデルとしての役割を果たし、将来的な多様な効能に対する多彩な機能性成分の発見や応用を誘発することが期待される。

令和4年1月18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（生命農学）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。