

氏名(本籍)	ふくみつ さとし 福 光 聡 (広島県)
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	博甲第 6506 号
学位授与年月日	平成 25 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	Lipid Metabolism Improvement by Flaxseed Components and their Mechanisms (アマニ成分による脂質代謝改善作用と分子メカニズムの解明)
主査	筑波大学教授 博士(農学) 磯田博子
副査	筑波大学教授 工学博士 中嶋光敏
副査	筑波大学准教授 博士(農学) 韓 峻奎
副査	筑波大学准教授(連携大学院) 博士(農学) 渡辺純

論文の内容の要旨

アマニ(亜麻仁)は、アマ(亜麻)科植物の種子で形状はゴマに似ている。亜麻は、カナダやヨーロッパといった寒冷地で多く栽培されており、世界中での生産量は年間約 200 万トンである。アマニにはリグナン類(約 1%)や α -リノレン酸(オメガ 3 脂肪酸)(約 23%)、食物繊維(約 28%)といった栄養成分が豊富に含まれている。リグナンの主成分である secoisolariciresinol diglucoside (SDG) や、脂肪酸の主成分である α -リノレン酸は、心臓疾患や高血圧といった脂質代謝改善を含めた生活習慣病を予防・改善するという報告がある。これまでに、SDG や α -リノレン酸を摂取した結果、脂質代謝に関連する疾病への有効性を示した報告はあるが、これらの成分による網羅的な分子メカニズムを明らかにした報告はない。また、ヒト臨床試験では、アマニとして 30 g-40 g、SDG として 200 mg-600 mg と高容量摂取での有効性を示した報告はあるが、日常生活で継続摂取できる量での有効性を示した報告はない。

リグナン SDG 摂取による脂質代謝への作用メカニズムを解明するために、高脂肪食摂取マウスを用いて有効性を検討した。高脂肪食摂取マウスを用いた試験において、高脂肪食(30%脂肪)に SDG を 1% 配合して、4 週間自由摂取させた。その結果、高脂肪食摂取群と比較して、有意に内臓脂肪、肝臓脂肪、血中中性脂肪濃度、コレステロール濃度、インスリン濃度、レプチン濃度が低下した。また、作用メカニズムを検討したところ、SDG 摂取群では、肝臓において脂肪酸合成に関与する転写因子 *SREBP-1c* mRNA レベルが抑制され、内臓脂肪中では善玉ホルモン *adiponectin* mRNA レベルと骨格筋での脂肪酸酸化酵素 *Carnitine palmitoyltransferase 1a* (*CPT-1a*) mRNA レベルの上昇が認められた。

ヒトにおいても SDG 摂取が脂質代謝改善に有効であり、かつ日常的に無理なく摂取できる量での有効性を検討するために、コレステロールが高め(180~240 mg/dL)の成人男性を対象に、SDG を 1 日、20 mg あるいは 100 mg をサプリメントとして 12 週間毎日摂取させた。12 週間摂取後、SDG 100 mg 摂取群でプラセボ摂取群(コーンスターチ)と比較して、冠動脈疾患の指標とされる LDL-コレステロール/HDL-コレステロール比が有意に低下し、血中 LDL-コレステロールと総コレステロール値が低下傾向を示した。さらに、肝機能疾病マーカーである γ -GTP 値及びウエスト周囲径が有意に低下した。

これまで明らかにしたアマニリグナン SDG による脂質代謝改善効果の分子メカニズム・作用メカニズムを DNA マイクロアレイ法を用いて検討した。3T3-L1 脂肪細胞に SDG の代謝物 ENL 20 μ M を添加したところ、Diabetes pathway に関連するインスリン合成と processing 及びインスリン感受性の増加に関与する遺伝子群 (*Exoc6*, *Atf4*, *Ero1-l* 及び *Ddit3*) の発現がコントロール群と比較して 1.5 倍以上上昇していた。これらの結果から、アマニリグナンによるインスリン合成能やインスリン感受性の増加といったインスリン抵抗性の改善作用が明らかになり、これは、chapter 2 の動物実験の血中インスリン濃度の低下の結果と一致した。

さらに、3T3-L1 脂肪細胞を用い、アマニのもう一つの主成分である α -リノレン酸 (オメガ 3 脂肪酸) の脂質代謝改善に及ぼす影響を、DNA マイクロアレイ法を用いて網羅解析した。 α -リノレン酸 300 μ M において、コレステロール合成や中性脂肪合成に関与する遺伝子群 (*Sc5d*, *Tm7sf2*, *Cyp51*, *Hmgcs1*, *Sqle*, *Acs13*, *Acss2* 及び *Abca1*) の遺伝子発現がコントロール群と比較して 2 倍以上低下していることが明らかになった。また、real-time PCR 法により、コレステロールや中性脂肪合成に関与する転写因子 *SREBPs* の発現が有意に低下し、脂肪酸酸化に関与する *CPT-1a* や *leptin* mRNA レベルが上昇傾向を示した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究により、リグナンや α -リノレン酸を含むアマニを摂取することで、脂質代謝の改善やアディポネクチンの上昇、インスリン感受性の改善などが起こることが分子・細胞・個体レベルで確認され、その詳細な研究内容により、新規性・独創性のある研究として高く評価された。また本研究は、脂質代謝改善を含めた生活習慣病予防・改善効果を有する機能性食品素材のエビデンス研究として、社会に大きく貢献することが期待される。

平成 25 年 1 月 16 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 (農学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。