

氏名	洪 銘蔚		
学位の種類	博 士 (農 学)		
学位記番号	博 乙 第 2942 号		
学位授与年月日	令和元年12月31日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Comparative Study on Beneficial Functions of Resveratrol and Its Dimer Epsilon-Viniferin in the Adipocyte(レスベラトロールとその二量体ε-ビニフェリンの脂肪細胞における機能性の比較研究)		
主査	筑波大学教授	農学博士	宮崎均
副査	筑波大学教授	博士 (農学)	北村豊
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	吉田滋樹
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	柏原真一

論 文 の 要 旨

本論文は、赤ワインに含まれるポリフェノールの一種レスベラトロールとその二量体ε-ビニフェリンに着目し、脂肪蓄積の低下と長寿ホルモンと呼ばれるアディポネクチンの増加という、肥満や糖尿病の予防に繋がる健康にとって好ましい効果を脂肪細胞に対して示すことを明らかにしたものである。

著者は、第1章で本論文の概略紹介として、肥満や糖尿病の現状、それらの予防に対する赤ワインに含まれるポリフェノールの有効性など、本論文の背景と目的を述べている。第2章では、本研究の対象となる脂肪組織と肥満や糖尿病との関係、本研究に用いるモデル脂肪細胞3T3-L1の特徴、および実際に解析する肥満や糖尿病に関わる転写因子、ホルモン、酵素など種々の因子について、文献をもとに詳細な説明を行っている。第3章では、具体的な実験結果を示し、それに対する考察を行い、第4章では、本研究全体を総括している。

以下、本論文の中心をなす第3章における脂肪細胞を用いた実験結果を列挙する。1) レスベラトロールが 20 μM と 30 μM で前駆脂肪細胞 3T3-L1 の生存率を低下させたのに対し、同濃度でε-ビニフェリンは影響を与えなかった。2) ε-ビニフェリンはレスベラトロールに比べ、より低濃度で前駆脂肪細胞から脂肪細胞への分化に伴う中性脂肪蓄積を抑制した。3) ε-ビニフェリンは脂肪細胞への分化に伴うアディポネクチンのタンパク発現を増強させたが、レスベラトロールは同濃度でその効果を示さなかった。4) ε-ビニフェリンだけが脂肪細胞の分化に重要な転写因子 PPARγの発現を促進した。5) ε-ビニフェリンのみが分化に伴う脂肪酸合成酵素 FAS のタンパク発現増加を抑制し、脂肪組織トリグリセリド分解酵素 ATGL の発現増加を促進した。6) ε-ビニフェリンのみが長寿遺伝子 SIRT1 のタンパク発現を増加させると共に、SIRT1 と連動して働くリン酸化酵素 AMPK をリン酸化により活性化した。7) ε-ビニフェリンだけが脂肪細胞への分化に伴う善玉ホルモン線維芽細胞増殖因子 FGF21 のタンパク発現を増強させた。8) 脂肪細胞への分化に伴うε-ビニフェリンによる脂肪蓄積抑制効果は SIRT1 阻害剤により阻害された。

以上のことから、ε-ビニフェリンは脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化に伴う中性脂肪の蓄積を抑制すると同時に、長寿ホルモンであるアディポネクチンの発現を促進すること、即ち肥満や糖尿病の予防

に繋がる健康にとって好ましい脂肪分化作用を示すことが明らかとなった。その脂肪蓄積の抑制には、脂肪酸合成酵素 FAS の発現抑制と脂肪分解酵素 ATGL の発現促進を通じた、脂肪の合成抑制と分解促進の両方が関わること、また長寿遺伝子として知られる SIRT1 の発現促進も関わることが示唆された。更に、心血管系に対する作用と同様に、脂肪細胞に対してもレスベラトロールよりもε-ビニフェリンがその効果が強いことが明らかとなった。これまで報告されている高濃度でのレスベラトロールの脂肪分化抑制作用は、分化抑制というより前駆細胞に細胞死を誘導することに起因する実験上のアーティファクトの可能性も示された。長寿遺伝子 SIRT1 の発現促進やそのタンパク産物の活性化因子としてレスベラトロールは非常に有名ではあるが、本論文は、その二量体であるε-ビニフェリンがより有効であることを強く示すものである。ε-ビニフェリンは、赤ワインの中に品種によってはレスベラトロールと同等あるいはそれ以上含まれることから、著者は、これまで報告されている赤ワインの健康機能性にレスベラトロール以上にε-ビニフェリンが関わっている可能性がある」と結論付けている。

審 査 の 要 旨

赤ワインは、フランス人が乳製品など脂肪の摂取量が多いにも関わらず、心筋梗塞などの虚血性心疾患になる割合が少ない「フレンチパラドックス」を説明する食として注目されている。赤ワインの機能性成分としてポリフェノール的一种レスベラトロールが非常に有名であり、虚血性心疾患に繋がる肥満や糖尿病などのメタボリック症候群の予防サプリメントとしても販売されている。本研究は、脂肪細胞を用いた実験で、レスベラトロールよりむしろその二量体であるε-ビニフェリンの方が、肥満や糖尿病へのリスクを下げる効果、即ち中性脂肪の蓄積低下や長寿ホルモンであるアディポネクチンの発現促進の効果が強いことを具体的に明らかにしている。これは、今までの赤ワインの健康機能性に関するレスベラトロール一辺倒の考え方に疑問を呈し、ε-ビニフェリンの重要性を示した科学的に価値のある研究である。また同時に、応用面に関しても意味のある研究として高く評価できる。

令和元年10月7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学力の確認を行い、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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。