

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1256 号	氏 名	五十嵐 佑一
論文審査担当者	主 査 田中 直樹 副 査 竹下 敏一 ・ 増木 静江		

肥満者数は世界中で増加し続けており、様々な代謝性疾患を併発するため深刻な健康問題として認識される。一方、現行の治療は摂取カロリーの制限や継続的な運動など患者への負荷の大きい方法が主なため、負荷の小さな肥満治療法としてサプリメントが着目されている。甘草に含まれるポリフェノール類であるグラブリジン<sup>®</sup>は肥満を改善し血糖値上昇を抑制する効果が報告されているが、既存の研究では実験期間が短く、メカニズムが未解明であった。本研究ではグラブリジン 3%含有中鎖脂肪酸油であるグラボノイドリッチオイル (GRO) の長期的な健康増進効果を検証し、網羅的な遺伝子解析による分子メカニズムの解明を目的として肥満・糖尿病モデル *KK-A<sup>y</sup>* マウスへ GRO を摂取させ解析を行った。

8 週齢の *KK-A<sup>y</sup>* 雌マウスを 5 匹ずつ通常飼料群、重量比 0.3% または 0.8% GRO 添加飼料群に分け自由摂食させ、それぞれ 4、8、12 週間後に麻酔安楽死させ解剖した。実験期間中マウスの摂餌量と体重を毎週測定し、解剖後の臓器から病理切片を作成し脂質蓄積を評価した。解剖時に採取した血清から血中脂質量を測定した。耐糖能の評価として、12 時間の絶食後腹腔内グルコース投与試験を行った。GRO 摂取による遺伝子発現の変化を解析するため肝臓組織を用いて RNA シーケンスを行った。real time-PCR により肝臓、白色脂肪組織の遺伝子発現量を解析した。

その結果、五十嵐佑一は以下の結論を得た。

1. GRO の長期摂取は白色脂肪組織と肝臓における脂質蓄積を減少させた。
2. GRO の長期摂取は血中の脂質プロファイルを改善した。
3. GRO の長期摂取は耐糖能を改善した。
4. GRO は肝臓で糖代謝と脂質代謝関連遺伝子の発現を調節した。特に肝臓で中性脂質合成酵素 Stearoyl-CoA desaturase 1 (*Scd1*) が顕著に減少した。
5. GRO は白色脂肪組織で中性脂質合成と炎症性アディポカイン *Il6* の遺伝子発現を抑制した。

GRO の長期摂取が肝臓における糖・脂質代謝経路と白色脂肪組織における脂質代謝経路を調節することで、肥満・脂質異常症・糖尿病を抑制することを明らかにした。既存の研究では *Scd1* の全身的、または肝臓特異的ノックアウトマウスで体重と白色脂肪組織重量の増加が抑制され、耐糖能が改善され糖新生が減少するほか、AMP-activated protein kinase が活性化するなど、本研究の結果に合致する。よって *Scd1* は GRO の健康増進効果の基盤に位置すると考えられる。

これらの結果はグラボノイドの健康増進効果の作用機序に新たな知見を与えると同時に、肥満および肥満に伴う代謝性疾患に対する治療・予防法としてグラボノイドの有効性を示すものである。

以上をもって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。