

「藤茶」と呼ばれる *Ampelopsis grossedentata* は、中国南西部に分布する高いポリフェノール含有の植物である。藤茶は、伝統的に地域の人々の健康維持のための日常的な飲料として利用されてきた。しかし、その活性に関わる作用分子機構は未だ明らかにされていない。そこで本研究は藤茶ポリフェノールのメタボリックシンドロームに対する予防効果と分子機構を明らかにすることを目的とした。

まず、異なる産地の藤茶におけるポリフェノール(VTP)の含有量と抗酸化活性を評価した。その結果、原産地の異なる藤茶のポリフェノール含有量には若干の差があり、平均含有量は乾燥重量ベースで19.35%であった。VTPの主成分はジヒドロミリセチン(DMY)であり、VTP中のDMYの平均値は61%と高かった。VTP、DMYともに *in vitro* では強いDPPH消去活性を示し、培養細胞ではNrf2を介した抗酸化活性を示した。

そこで、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) マウスに対するVTPの予防効果を、欧米食(高脂肪、高コレステロール、高糖質)マウスモデルに0.5%、1%、2%のVTPを投与することで検討した。その結果、1~2%のVTP投与により、血清中のコレステロールとトリグリセリドが減少し、欧米食により誘導される肝脂質滴の蓄積が減少することが明らかになった。また、1~2%のVTP投与は、AMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)のリン酸化を活性化することで脂肪酸の酸化を促進し、脂肪酸合成酵素(FAS)のレベルを低下させることで肝脂質の生成を抑制した。さらに、1~2%のVTPは腸管バリア機能の保護及び腸内細菌叢乱れの改善により細菌性リポ多糖の血中流入を減少させた。

次に、VTPの効果がDMYによるものかどうかを確認するために、同じマウスモデルに1%のVTPと0.6%のDMYをそれぞれ投与した。その結果、VTPとDMYの両方とも、血清および肝コレステロールとトリグリセリドの蓄積が減少することが示された。分子解析の結果、VTPとDMYの両方がAMPKのリン酸化により脂肪酸の β 酸化を促進し、内因性コレステロール合成を阻害することが明らかになった。リン酸化AMPKはミトコンドリアの生合成を誘導し、ミトコンドリアの脂肪酸消費を促進した。一方、リン酸化AMPKは肝HMG-CoA還元酵素の発現を阻害し、コレステロール生合成を抑制した。さらに、細胞解析の結果、DMYまたはVTPによって活性化されたAMPKは、細胞内のニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド(NAD⁺)レベルの調整に関連しており、NAD⁺サルベージ経路を増加させ、NAD⁺消費酵素の発現を低下させると共にNAD⁺ブースト効果をもたらすことで、AMPKのリン酸化を誘導することが示された。したがって、DMYはVTPの生理活性化合物として、AMPKシグナル伝達経路を標的とした脂肪酸の β 酸化を促進し、内因性コレステロール合成を抑制することが明らかになった。

結論として、藤茶ポリフェノールは欧米食誘発性メタボリックシンドロームの予防効果を有し、その生理活性化合物はDMYであった。DMYは細胞内のプロトン供与体NAD⁺とNADHのバランス制御によりAMPKを標的分子とし、脂質代謝を改善することが明らかになった。これらの知見は、メタボリックシンドローム予防に対するVTPの分子機構を理解するための新たな知見を提供するものであり、藤茶がメタボリックシンドローム予防のための機能性食品資源になりうることを示唆した。