

学位論文審査結果の要旨

学位申請者 氏名	謝 堃	
審査委員	主査	鹿児島大学（農）・教授 侯 徳興
	副査	鹿児島大学（農）・助教 坂尾こず枝
	副査	琉球大学・教授 屋 宏典
	副査	佐賀大学・教授 永尾晃治
	副査	鹿児島大学（水）・教授 小松正治
審査協力者	印	
題 目	Studies on the preventive effects and molecular mechanisms of vine tea polyphenol on metabolic syndrome (藤茶ポリフェノールによるメタボリックシンドロームの予防効果及び分子機構に関する研究)	
<p>藤茶 (<i>Ampelopsis grossodentata</i>) は、中国南西部に分布するポリフェノール高含有の植物である。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、その生理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作用分子機構を明らかにすることを目的とした。</p> <p>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%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 <i>in vitro</i> では強いDPPH消去活性を示し、培養細胞実験ではNrf2を介した抗酸化活性を示した。</p> <p>次に、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に対するVTPの予防効果について動物モデルにより検討した。欧米食 (高脂肪、高コレステロール、高糖質) マウスモデルに</p>		

0.5%、1%、2%のVTPを3月間投与し、生化学指標及び腸内細菌叢の方面から解析した。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滴の蓄積が減少することを明らかにした。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 β 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の乱れの改善によりエンドトキシンの血中流入を減少させた。

さらに、VTPの効果がDMYによるものかどうかを明らかにするために、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。分子機構を解析した結果、VTPとDMYとも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脂肪酸の β 酸化を促進すると共に肝HMG-CoA還元酵素の発現も阻害し、コレステロール合成を抑制した。さらに、培養細胞での解析結果、DMYまたはVTPにより活性化された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⁺サルベージ経路を活性化させ、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も抑制することが明らかになった。

以上のように、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の作用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になりうる機能性食品資源であることを示唆した。よって、本研究は、博士（農学）の学位論文として十分に価値のあるものと判定した。