

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	落合 優
審査委員	主査 松尾 達博
	副査 小川 雅廣
	副査 岸田 太郎
	副査 合谷 祥一
	副査 森岡 克司

### 論文名

Effects of Anti-insulin Resistance Food Materials and Endurance Exercise on Skeletal Muscle Fat Metabolism in Rats (インスリン抵抗性改善剤および持久性運動が骨格筋脂質代謝に及ぼす影響)

### 審査結果の要旨

骨格筋や肝臓に過剰に蓄積する脂質はインスリン抵抗性および2型糖尿病の進展に関与することが報告されているが、その調節メカニズムについては完全には解明されていない。骨格筋細胞内への脂質運搬と骨格筋内脂質合成は、複数の酵素により調節されている。本研究では特に、飽和脂肪酸から不飽和脂肪酸に変換する役割を担う酵素であるstearoyl-CoA desaturase (SCD) に着目し、食品因子がSCD活性指標と骨格筋内中性脂肪蓄積に及ぼす影響について検討した。

近年、食事タンパク質は体タンパク質の構成因子だけではなく、インスリン抵抗性や2型糖尿病の発症及び進行を抑制する機能性食品因子として注目されている。これまでのところ、卵白タンパク質 (EW) およびその加水分解物 (EWH) に関する報告例は少なく、骨格筋脂質代謝の視点から検討した試験例は存在しない。

そこで本研究では、2型糖尿病モデルラットの骨格筋におけるSCD活性指標および脂質蓄積に及ぼすEWHの影響を検討した結果、EWHはインスリン抵抗性を改善すると共に骨格筋脂質蓄積とSCD活性指標を顕著に抑制することが示された (試験①)。

次に、高脂肪高シヨ糖食 (HFSD) を摂取させたラットの骨格筋脂質蓄積および脂質代謝に及ぼすEWおよびEWHの影響を検討した。その結果、EWおよびEWHはいずれも食餌摂取量および食餌脂質の吸収、および骨格筋と肝臓のSCD活性指標を抑制し、骨格筋、肝臓および総体脂質蓄積を抑制した (試験②)。また、これらの現象は食餌摂取量を均等に調節した場合においても同様に認められた (試験③)。試験①～試験③より、EWおよびEWHはラット骨格筋における脂質蓄積を抑制し、2型糖尿病およびインスリン抵抗性を改善する有用な食餌タンパク質源であることが示唆された。

一方、ピオグリタゾン (PIO) に代表されるチアゾリジン化合物 (TZD) は、上記とは異なる作用メカニズムによってインスリン抵抗性や2型糖尿病を改善する医薬品化合物であることが知られている。TZDはペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)  $\gamma$  に結合し、脂肪細胞の分化誘導および脂肪組織におけるアディポネクチン (インスリン抵抗性改善ホルモン) の産生・分泌を促進することで2型糖尿病を改善する。TZDに関する数多くの先行研究において、脂肪組織における脂質代謝メカニズムは解明されているが、骨格筋における脂質蓄積への影響とその作用メカニズムは明確ではない。

本研究では、ラット骨格筋の脂質蓄積におけるPIOの作用について検討し、PIOにより骨格筋脂質蓄積とSCD活性指標が亢進することを示した。また、その作用メカニズムの一端として、骨格筋への脂質の取り込みを担うlipoprotein lipase (LPL) 活性に対しては影響を及ぼさないことを明らかにした(試験④～⑤)。次に、PIOと同様にPPAR $\gamma$ を活性化させ、インスリン抵抗性や2型糖尿病を改善する食品因子としてポリ(ジ)メトキシフラボノイド類に着目し、ポリ(ジ)メトキシフラボノイド類を含有する黒ショウガ抽出物(*Kaempferia parviflora*)のPPAR $\gamma$ に対するリガンド結合能を*in vitro*にて検討した結果、濃度依存的にPPAR $\gamma$ リガンド結合能が高くなることを見出し、特にメタノール、エタノール、アセトン、および酢酸エチル抽出物に強い活性があることを明らかにした(試験⑥)。さらに、黒ショウガ抽出物、およびPPAR $\gamma$ アゴニスト様活性が報告されているレスベラトロールの短期摂取によるインスリン抵抗性や2型糖尿病関連指標に及ぼす作用についてラットを用いて検討し、黒ショウガ抽出物はアディポネクチン依存的に、レスベラトロールはアディポネクチン非依存的に血漿中の糖代謝指標を改善することを示した(試験⑦)。

食品因子や医薬品化合物だけでなく、持久性運動もまた、インスリン抵抗性や2型糖尿病を改善する治療策の一つである。持久性運動はPIOと同様に骨格筋脂質蓄積を促進する作用があることが報告されているが、骨格筋内における脂質代謝調節メカニズムは解明されていない。本研究では、持久性運動とPPAR $\gamma$ アゴニスト様活性を有する食品因子(黒ショウガ抽出物およびレスベラトロール)の併用がインスリン抵抗性や2型糖尿病に及ぼす影響と骨格筋脂質代謝に及ぼす影響についてラットを用いて検討した。その結果、黒ショウガ抽出物の摂取により、血清中の糖・脂質代謝指標が改善される傾向が示唆されたが、血清アディポネクチン濃度、骨格筋脂質蓄積および骨格筋SCD活性指標の有意な増加結果は得られなかった。また、レスベラトロールはインスリン抵抗性や2型糖尿病に関連するいずれの生化学的指標も変化させなかった。一方、持久性運動は単独でインスリン抵抗性や2型糖尿病に関連する指標を改善させたが、予想に反して骨格筋脂質蓄積およびSCD活性指標を有意に低下させた(試験⑧)。

以上の結果から、卵白タンパク質成分は食餌摂取量および食餌脂質の吸収を抑制することや、骨格筋脂質合成酵素活性を抑制することにより、骨格筋脂質蓄積を抑制し、インスリン抵抗性や2型糖尿病を改善することが示された。また、PPAR $\gamma$ アゴニストであるPIOは対照的に骨格筋のSCD活性および骨格筋脂質蓄積を促進することにより、インスリン抵抗性の発症を抑制すること、同じくPPAR $\gamma$ アゴニストの黒ショウガ抽出物もまた、糖・脂質代謝を改善する傾向があることが示唆された。本研究により、2型糖尿病の予防・改善に寄与する食品成分の開発に貢献できる可能性があり、今後、臨床研究など応用分野の進展が期待される。

本論文の公開審査会は、平成26年8月2日に香川大学農学部において開催され、論文発表と関連する質疑応答が行われた。引き続き実施された学位論文審査委員会において、本論文の内容について審査が行われた結果、審査委員が全員一致して博士(農学)の学位を授与するに値すると判定した。