

(別紙様式第3号)

論文要旨

論文題目

Brown rice and its component, γ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice

(玄米及び玄米由来成分 γ -オリザノールはマウスにおいて視床下部の小胞体ストレス抑制を介して高脂肪食に対する嗜好性を低下させる)

氏名 小堀 智哉


論文要旨

(1)

【背景】疫学研究から玄米の抗肥満・抗糖尿													
病効果が注目されてきたが、分子メカニズム													
の詳細は不明であつた。そこで、本研究では													
玄米に高濃度に含まれるγオリザノール(Orz)													
に注目し、玄米による肥満防御効果や糖代謝													
改善効果のメカニズムを解明した。													
【方法・結果】通常食(CD)および高脂肪食													
(HFD)をベースとして、栄養比率・エネルギー													
含量を統一した玄米混合餌、白米混合餌をそ													
れぞれ作成し、雄性C57BL/6Jマウスに給餌した。													
1. 玄米はHFDの摂取により誘導される視床下													
部小胞体(ER)ストレスの亢進を抑制し、耐糖													
能異常・インスリリン抵抗性を改善した													
玄米混餌群ではHFDの摂取によりって誘導され													
た耐糖能異常、インスリリン抵抗性が著明に改													
善した(AUC-OGTT: 18%減少 vs. 対照群, 15%減少													
vs. 白米混餌群; AUC-ITT: 26%減少 vs. 対照群, 21%減少													
少 vs. 白米混餌群)。また、HFDの摂取によ													
る視床下部小胞体(ER)ストレスの亢進も顕著													
に抑制され(~76% vs. 対照群, ~64% vs. 白米混餌群)													

レプチン抵抗性の改善が認められた。													
2. 玄米は視床下部ERストレスの抑制を介して													
HFDに対する嗜好性を軽減した													
CDとHFDを同一ケージの左右に配置すること													
で両者を自由に選択できる状態でマウスを飼育し、HFDに対する嗜好性の変化を評価した。													
玄米を混合したCD及びHFDを選択させたところ、HFDに対する嗜好性が著明に低下し(CDの													
選択:~11倍 vs. 対照群, ~3倍 vs. 白米混餌群)													
体重増加が明らかに抑制された。分子シャペロン(ERストレス改善剤)を腹腔内投与し、視床下部ERストレスを抑制したマウスにおいて													
も同様にHFDに対する嗜好性が顕著に低下した(CDの選択:~3倍)。													
3. Orzは視床下部ERストレスの抑制を介して													
HFDに対する嗜好性を軽減した													
HEK293細胞を用いたレポーターアッセイにおいてOrzはERストレス応答領域であるERSE、UPREの活性を抑制し(ERSE-I, 27%; ERSE-II, 64%; UPRE, 34%減少)													
シヤペロン活性を有することが実証された。													

また、マウス胎児大脳皮質由来の初代培養神経細胞においてOrzはツニカマイシン誘導性のERストレスの亢進を抑制した(~83%)。以上の結果を踏まえ、野生型マウスにOrzを経口投与したところ、視床下部ERストレスの亢進が抑制され、HFDに対する嗜好性の低下が再現された(CDの選択:~2倍)。

【総括】玄米やOrzが視床下部ERストレス抑制を介したHFD嗜好性の低下をもたらし、肥満防御効果及び糖代謝改善効果を発揮することが新規に明らかとなつた。本研究の成果を踏まえ、食行動の変容に着目した新しい作用機序に基づいた肥満症・糖尿病の予防・治療戦略の構築が期待される。

平成 24 年 9 月 1 日

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	小塙 智沙代
論文審査委員	審査日	平成 24 年 8 月 29 日	
	主査教授	加藤 試也	
	副査教授	植田 長一郎	
	副査教授	大庭 元輔	
(論文題目)			

Brown rice and its component, γ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice

(玄米及び玄米由来成分 γ -オリザノールはマウスにおいて視床下部の小胞体ストレス抑制を介して高脂肪食に対する嗜好性を低下させる)

(論文審査結果の要旨)

上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。

1. 研究の背景と目的

玄米食による抗肥満・糖尿病予防効果が指摘されているが、詳細な分子メカニズムは明らかでない。本研究は、米ぬかに高濃度で含まれる γ -オリザノール(Orz)とそのシャペロン活性による視床下部小胞体(ER)ストレスの抑制効果に注目し、マウスを用いて玄米による抗肥満効果、糖代謝改善効果のメカニズムを検討したものである。

2. 研究内容

はじめにマウスにおける玄米の抗肥満効果、糖代謝改善効果を確認し、またその効果が視床下部 ER ストレスの抑制を介している事を示す実験を行った。すなわち、通常食(CD)及び高脂肪食(HFD)を基本に、タンパク質・脂質・炭水化物の配合比率、エネルギー含量を統一した玄米混合餌、白米混合餌を作製し、雄性 C57BL/6J マウスに 10 週間給餌した。体重、糖・脂質代謝パラメーター、視床下部における遺伝子発現変化を解析し、以下の結果を得た。

1) 玄米は HFD 負荷による視床下部 ER ストレスの亢進を抑制し、耐糖能の悪化・インスリン抵抗性を改善した。

玄米混合餌は体重には影響を与えたが、HFD 負荷による耐糖能低下、インスリン抵抗性の誘導を著明に改善させた。また、玄米群では HFD 負荷による視床下部 ER ストレスの亢進が抑制され、レプチノン抵抗性も改善した。

2) 玄米は視床下部 ER ストレスの抑制を介して HFD に対する嗜好性を軽減した。

CD と HFD を同一ケージの左右に配置することで両餌を選択できる状態でマウスを飼育、HFD に対する嗜好性を検討した。玄米群では白米群と比較して HFD に対する嗜好性が低下し、体重増加も抑制された。また、HFD 負荷マウスにケミカルシャペロ

ンである 4-フェニル酪酸を腹腔内投与したところ、視床下部 ER ストレスのマーカー遺伝子群 (Chop、Xbp1、ERdj4) の発現が抑制され、玄米投与時と同様に HFD に対する嗜好性が低下した。

以上の結果を踏まえ、更に玄米による糖代謝改善、HFD に対する嗜好性の低下作用を担う候補成分として、Orz に注目して検討し、以下の結果を得た。

3) Orz はシャペロン活性を持ち、培養細胞における ER ストレスの亢進を抑制した。

HEK293 細胞に ER ストレス惹起剤であるツニカマイシンを投与した。レポーター アッセイにおいて、Orz は ER ストレス応答遺伝子のプロモーター領域に存在する ERSE、UPRE の活性化、すなわち ER ストレスの亢進を抑制、シャペロン活性を有すると考えられた。更に、マウス胎児大脳皮質由来の初代培養神経細胞においても同様に Orz はツニカマイシン誘導性の ER ストレスの亢進を抑制した。

4) C57BL/6J マウスに対する Orz の経口投与により、HFD 摂取による視床下部 ER ストレスの亢進が抑制され、HFD に対する嗜好性が軽減した。

食餌に玄米を添加した際とほぼ同等の量の Orz をマウスに経口投与したところ、視床下部組織における ER ストレスのマーカー遺伝子群 (Chop、Xbp1、ERdj4) の発現が抑制され、また HFD に対する嗜好性も低下した。

以上の実験結果より、玄米、特にその中に含まれる γ -オリザノールは、高脂肪食負荷マウスにおける耐糖能異常、インスリン抵抗性やレプチン抵抗性の誘発、高脂肪食への嗜好性、体重の増加（肥満）を抑制し、その作用は高脂肪食摂取によってもたらされる視床下部 ER ストレス亢進に対する抑制効果を介しているとのと結論している。

3. 研究成果の意義と学術水準

本研究は、天然食品である玄米やその中に含まれる有効成分 γ -オリザノールが、高脂肪食を負荷されたいわゆる生活習慣病モデルマウスの代謝や食行動を視床下部における小胞体ストレスの制御を介して改善するメカニズムについて初めて明らかにしたものである。生活習慣病状態の成立機序の一端を明らかにし、薬理学的あるいは医薬に頼らない病態の改善にむけた応用を論じる上でもきわめて有用な知見と考えられる。国内外における先端的な研究成果として高く評価される。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

備 考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。

2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。

3 *印は記入しないこと。