

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御領域 感染生体防御学教育研究分野 氏名 廣瀬昌平
指導教授氏名	若林 孝一
論文審査担当者	主 査 伊東 健 副 査 澤村 大輔 副 査 藤井 穂高
(論文題目) Attenuation of obesity-induced inflammation in mice orally administered with salmon cartilage proteoglycan, a prophylactic agent (サケ鼻軟骨抽出プロテオグリカンの経口投与は肥満由来の炎症を軽減する)	
(論文審査の要旨) 肥満は2型糖尿病をはじめとする種々の疾患の危険因子であり、肥満病態の改善は疾患予防を考える上で重要である。これまでの研究により肥満者の脂肪組織はマクロファージの遊走を伴った慢性炎症状態であり、これが全身性のインスリン抵抗性を誘発することが明らかになっている。一方、プロテオグリカンはコアタンパク質のセリン残基に複数のグリコサミノグリカンが結合した糖タンパク質である。申請者の所属する研究室ではこれまでにサケ鼻軟骨抽出プロテオグリカン(PG)の経口投与が炎症性腸疾患を始めとする種々の炎症性疾患モデル動物において抗炎症作用を発揮することを明らかにしている。本研究では PG の肥満・2型糖尿病に対する予防効果を明らかにすることを目的に、C57BL/6J マウスを用いた高脂肪食(HFD)誘発性肥満により解析した。得られた結果は以下のとおりである。 1. PG は HFD 給餌と同時に蒸留水に溶解し自由飲水により投与した。HFD を 16 週間給餌して解析すると、蒸留水投与の対照群と比較して PG 投与は体重および組織重量には影響を与えなかったが、高脂肪食投与による脂肪細胞の肥大化を抑制した。 2. 脂肪組織中の炎症性サイトカイン発現解析の結果、HFD 給餌 4 週では TNF- α が、HFD 給餌 8 週目では TNF- α に加えて IL-6 および CXCL2 の発現が PG 投与群で有意に抑制された。 3. 脂肪組織中のマクロファージ解析の結果、PG 投与群で M1 マクロファージの割合が有意に減少し、Crown like structure (CLS) の数も有意に減少した。M2 マクロファージの比率に変化は認められなかった。 4. PG 投与群ではインスリン誘導性の Akt タンパク質リン酸化が有意に亢進した。さらに、PG 投与群では血清中インスリン濃度が通常食給餌群と同程度まで低下した。 5. 耐糖能試験の結果、PG 投与群では糖負荷後の血糖値上昇が有意に抑制された。 以上の結果から申請者は PG の経口摂取が肥満・2型糖尿病の病態を予防・改善する可能性がある と推測している。本研究は、PG が脂肪組織の炎症抑制を介して HFD 誘発性肥満によるインスリン抵抗性および耐糖能異常を改善することをマウス個体レベルで示した初めての論文であり、その学術的意義は高く学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Biochem Biophys Res Commun. 484, 480-485, 2017.