




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 31 号	氏名	許 文 婷
審査委員	主 査	柏田 夏樹	
	副 査	土屋 浩一郎	
	副 査	藤野 裕道	

学位論文題目

Methanol extraction fraction from *Citrus Sudachi* peel exerts lipid reducing effects in cultured cells (スダチ果皮由来画分による細胞内脂質を減らす薬効メカニズムの研究)

審査結果の要旨

糖尿病は高血糖および脂質代謝異常を伴う慢性代謝性疾患の一つで世界中で患者が増加しており、特に日本を含む西太平洋地域で患者の増加が著しく、その治療と予防は世界的な課題となっている。徳島県が全国生産の99%を占めるスダチ(*Citrus Sudachi*)は香酸柑橘類であり、これまでその乾燥果皮の経口投与で脂質代謝改善作用が臨床的に見出されていたがその機序は不明であった。そこで糖尿病における異所性脂肪蓄積を起こす組織の一つである筋肉に着目し、マウス筋芽細胞であるC2C12を用いて検討を行った。その結果、スダチ果皮のメタノール抽出粗画分の一つ(M-F4)に細胞内トリグリセリド蓄積の抑制と遊離脂肪酸の低下が観察された。そこで細胞内のエネルギーバランス調節因子であるAMPK(AMP-activated protein kinase)に対するM-F4の作用を検討したところ、M-F4が濃度依存的にAMPKを活性化することを見出した。AMPK下流の脂質代謝に関与する分子を探索したところ、PPAR α の発現を促進しており、更にM-F4によりPPAR α 下流の脂肪酸の β 酸化に関与するCPT1bとUCP2の発現も観察されたことから、スダチ乾燥果皮による糖脂質代謝改善作用機序の一つにAMPK活性化が関与することが示された。AMPK活性化剤は従来の抗糖尿病薬とは異なる機序で糖脂質代謝を改善することから創薬のシーズとして最近注目されている。本研究の成果は徳島県産スダチ果皮由来成分のAMPK活性化剤としての有用性を糖脂質代謝の観点から明らかにしたものであり、本研究論文が博士論文に値するものであると判定した。