

(別紙様式第3号)

## 論文要旨

### 論文題目

Brown rice and its component,  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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 小場 智也 




【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
の	詳	細	は	不	明	で	あ	っ	た	。	そ	こ	で	、	本	研
玄	米	に	高	濃	度	に	含	ま	れ	る	γ	オ	リ	ザ	ノ	ー
に	注	目	し	、	玄	米	に	よ	る	肥	満	防	御	効	果	や
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
含	量	を	統	一	し	た	玄	米	混	合	餌	、	白	米	混	合
れ	ぞ	れ	作	成	し	、	雄	性	C57BL/6J	マ	ウ	ス	に	給	餌	し
1. 玄	米	は	HFD	の	摂	取	に	よ	り	誘	導	さ	れ	る	視	床
部	小	胞	体	(ER)	ス	ト	レ	ス	の	亢	進	を	抑	制	し	、
能	異	常	・	イ	ン	ス	リ	ン	抵	抗	性	を	改	善	し	た
玄	米	混	餌	群	で	は	HFD	の	摂	取	に	よ	っ	て	誘	導
た	耐	糖	能	異	常	、	イ	ン	ス	リ	ン	抵	抗	性	が	著
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	vs.	白	米	混	餌	群	)	。	ま	た	、	HFD	の	摂	取	に
る	視	床	下	部	小	胞	体	(ER)	ス	ト	レ	ス	の	亢	進	も
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	ャ	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	っ	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	。									

(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	小塚 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 誠也 	
	副査教授	植田 真一郎 	
	副査教授	大戸 祐輔 	
( 論 文 題 目 )			
<p>Brown rice and its component, <math>\gamma</math>-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 <math>\gamma</math>-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)</p> <p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>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。</p> <p>1. 研究の背景と目的</p> <p>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 <math>\gamma</math>-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。</p> <p>2. 研究内容</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>玄米混合餌は体重には影響を与えなかったが、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、レプチン抵抗性も改善した。</p> <p>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。</p> <p>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</p>			



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  $\gamma$ -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ものと結論している。

### 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  $\gamma$ -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、A 4 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。