HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Mechanistic analysis of Thai medicinal plants on anti-obesogenic activity [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Ruangaram, Wijitrapha
Citation	北海道大学. 博士(農学) 甲第15144号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/87161
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Ruangaram_Wijitrapha_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（農学）　　氏　名　Wijitrapha Ruangaram

審査担当者　主査　　准教授　加藤英介

副査　　教授　　園山　慶

副査　　教授　　石塚　敏

学位論文題名

Mechanistic analysis of Thai medicinal plants on anti-obesogenic activity

（タイ薬用植物の抗肥満関連活性に関する作用機構解析）

本論文は英文 58 頁，図 32，表 7，4 章からなり，参考論文 1 編が付されている．現代社会では，体重過多や肥満者の割合が年々増加しており，肥満の予防や治療法について様々な研究が行われている．肥満の基本的な治療法である運動療法や食事療法に加えて薬物療法があり，近年では薬用植物を利用した肥満対策が注目されている．薬用植物は，伝統薬で利用されることが多い植物であり，各地域に住む人々にとってなじみが深く入手が容易なことや，医薬品と比べて安価であることがメリットである．その一方，世界には多種多様な薬用植物があるため，研究が進んでおらず，科学的な知識が不足しているというデメリットがある．こうしたことから，薬用植物を用いた肥満対策は有望視されているものの，それほど利用されていないという現状が指摘されている．

消化管で働く膵臓リパーゼの阻害活性，脂肪細胞における脂肪分解の促進活性および脂質蓄積の抑制活性という 3 つの抗肥満関連活性試験を用いたタイ薬用植物 70 種のスクリーニングから，4 種の薬用植物 *Acacia concinna* (Willd.) DC.，*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle，*Cyperus rotundus* L.，*Tiliacora triandra* Diels が 2 つ以上の試験において活性を示す薬用植物として選定されている．本論文は，これら薬用植物の抗肥満関連活性に関して解析を進め，肥満対策への利用を推進するために必要な科学的知見を得たものとなっている．

１）3T3-L1 脂肪細胞に対する薬用植物抽出物の作用解析

ここでは，3T3-L1 脂肪細胞用いて，選定された 4 種の薬用植物抽出物が脂肪細胞に与える影響を詳細に解析している．まず，薬用植物抽出物が脂肪の蓄積を抑制するだけでなく，脂肪細胞の分化も抑制するか解析を行い，*A. concinna* と *T. triandra* が脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化を抑制し，脂質の蓄積を低下させることを明らかにしている。次に，*A. concinna* と *T. triandra* の脂肪蓄積抑制活性および脂肪細

胞分化抑制活性の作用機構推定のため，脂肪細胞への分化，脂質の合成，脂質の分解に関わる遺伝子発現を解析し，*A. concinna* が *Cebpa*，*Pparg* の両者に対する顕著な発現抑制効果により分化抑制効果を示すことを明らかとしている。一方で，*T. triandra* については遺伝子発現の変化では説明がつかなかったことから，その作用機構に AMPK が関わっているのではないかと推定し解析を行うことで，*T. triandra* に加えて *A. concinna* が AMPK の活性化を介して脂肪細胞の分化や脂肪の蓄積を抑制していることを明らかにしている。

選定した 4 種類の薬用植物抽出物は，3T3-L1 脂肪細胞の脂肪分解促進活性を示すことから，その作用機構についても解析している．脂肪の合成と分解に関わる遺伝子の発現解析から，これらの抽出物の活性には遺伝子発現の変化は関与していないことを示し，一方で PKA や ERK といった脂肪分解の促進に関わるタンパク質の活性化が，抽出物の活性に重要であることを示している．また，*A. concinna* が PKA と ERK の両経路を活性化することや，*T. triandra* が PKA を介したシグナルの上流に位置するβ-アドレナリン受容体に作用することで脂肪分解促進活性を示すことなど，4 種の薬用植物抽出物が 3T3-L1 脂肪細胞の脂肪分解を促進する機構を明らかとしている．

２）NCTC1469 肝細胞を用いた薬用植物抽出物の作用解析

ここでは，NCTC1469 肝細胞に対する 4 種類の薬用植物抽出物の影響を，遺伝子発現変化の面から解析している。これらの抽出物は，NCTC1469 肝細胞の脂質合成関連遺伝子の発現を抑制することを示し，肝細胞に対しても抗肥満関連活性を示す可能性を提示している．ただし，同時に脂肪酸のβ酸化を制御する PPARα など脂肪の代謝に関わる遺伝子発現も抑制されていたため，脂質代謝が抑制される可能性も提示しており，肝細胞に対する抽出物の効果を示すためには，さらなる実験が必要と結論付けている．

以上，本論文では脂肪モデル細胞に対して抗肥満関連活性を示した薬用植物抽出物について詳しく解析することで，それらがどのような作用機構で抗肥満関連活性を示しているかを明らかにしている．また，肝細胞モデルに対する解析を行い，肝細胞に対しても抗肥満関連活性を示すかどうか推定している．これらの成果は，タイの薬用植物の抗肥満関連活性に関する新たな知見を提供し，肥満対策への活用に寄与するものである．

よって審査員一同は，Wijitrapha Ruangaram が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた．