

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2606 号

Boiogito, a traditional Japanese Kampo medicine, increases the synthesis and secretion of adiponectin by promoting the differentiation in cultured human adipocytes.

防己黄耆湯は、培養ヒト脂肪細胞の分化を促進することによりアディポネクチンの合成と分泌を増加する

古 源 (こ げん)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、脂肪細胞の分化促進作用が、防己黄耆湯 (BOT) の糖尿病およびインスリン抵抗性改善効果の作用機序の 1 つである可能性を示した初めての論文である。BOT は動物モデルで 2 型糖尿病やインスリン抵抗性を緩和・改善することが実証されているが、これらの効果を裏付ける作用機序はまだ解明されていない。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ) アゴニスト作用を持つ 2 型糖尿病治療薬チアゾリジン (TRG) 誘導体は、脂肪細胞分化を促進しアディポネクチン産生を促すことにより糖尿病やインスリン抵抗性を改善することが知られている。そこで、本研究では、培養ヒト前駆脂肪細胞 (HVPAds) を用いて、BOT の脂肪細胞分化に及ぼす影響を TRG と比較しながら明らかにすることを目的とした。その結果、BOT (0, 125~1.0 mg/mL) は TRG (10 μ M) と同じように脂肪分化過程における脂肪細胞の蓄積量、アディポネクチン、および分化関連遺伝子発現レベルをいずれも有意に増加した (対照の 20~85%に増加、 $P < 0.001$)。それらの増加は、いずれも GW9662 (20 μ M) との併用によって有意に抑制された ($P < 0.001$)。さらに、BOT と TRG は、TNF- α による分化抑制 (脂肪細胞の蓄積量およびアディポネクチン濃度が対照の 20~50%に減少、 $P < 0.001$) を有意に改善し、その作用は、いずれも GW9662 との併用によって阻止された ($P < 0.001$)。これらの結果は、BOT が TRG と同様にヒト脂肪細胞の分化を促進することにより、アディポネクチンの合成と分泌を増加させることを明らかにした。本研究は、脂肪細胞の分化促進作用が、BOT の糖尿病およびインスリン抵抗性改善効果の根底にある作用機序の 1 つであることを実証した最初の研究であり、学位論文として意義ある研究内容である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。