

氏名(本籍)	岩 <sup>いわ</sup> 下 <sup>した</sup> 憲 <sup>けん</sup> 子 <sup>こ</sup> (東京都)		
学位の種類	博士(農学)		
学位記番号	博甲第2550号		
学位授与年月日	平成13年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	農学研究科		
学位論文題目	Study on the Regulation of the Functions of Cultured Animal Cells by Edible Plant Components (食用植物成分による動物細胞機能制御に関する研究)		
主査	筑波大学教授	理学博士	宗像英輔
副査	筑波大学教授	農学博士	日下部 功
副査	筑波大学教授	農学博士	馬場 忠
副査	筑波大学教授	理学博士	藤村 達人

## 論文の内容の要旨

食品機能とは、栄養や感覚以外の、食品成分が持つ特定の病気予防に有効な作用である。一般的に野菜中心の食生活は健康に良いと考えられており、疫学調査においてもがんや成人病のリスクが少ないことが報告されている。またフラボノイドを始めとした植物成分は、発がん抑制や抗酸化作用などの食品機能を有することが知られており、機能性食品成分として期待されている。本研究では「がん」および成人病の原因となる「肥満」に焦点をあて、フラボノイドを始めとした食用植物成分によるがんおよび肥満予防効果について動物培養細胞を用いて評価・検討した。

まずがん予防効果について検討した結果、フラボノイドの中でカルコンの構造を持つイソリクイリチゲニンおよびブテインが悪性黒色腫瘍であるB16melanoma 4A5細胞(B16cell)の増殖を強く抑制し、その効果はアポトーシスの誘導によるものであることが明らかになった。このアポトーシスの誘導作用ではアポトーシスを促進するBaxの発現が増強されていた。またアポトーシス抑制に働くBcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>において、イソリクイリチゲニンはBcl-X<sub>L</sub>の発現を抑制し、ブテインはBcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>の両者の発現を抑制することが示された。一方、試験に供した植物中にB16 cellの増殖抑制作用を示す成分は見いだせなかったが、ナスの水溶性高分子成分がメラニン産生を抑制することを見いだした。この抑制作用にはメラニン生合成系のキーエンザイムであるチロシナーゼの調節が関与していることが示唆された。

肥満予防効果については、分化成熟して脂肪細胞の性質を現す3T3-L1前駆脂肪細胞(3T3-L1 cell)を用いて検討を行った。フラボノイドの中でもフラボノールに属するケルセチン、イソラムネチン、ケンフェロールが3T3-L1 cellの分化の指標であるglycerol-3-phosphate dehydrogenase活性および細胞のトリグリセライド蓄積を顕著に抑制した。このことからフラボノールが3T3-L1 cellの分化抑制効果を有することが明らかになった。これらのフラボノールの分化抑制効果はアグリコンで高く、配糖体や代謝中間産物の一部である硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体ではアグリコンよりも低かった。植物中で配糖体として存在するフラボノイドが、摂食後の体内では腸管や腸内細菌の酵素で分解され、遊離したアグリコンが吸収されるという報告があることから、配糖体で摂取されたフラボノイドが生体内でより効果的なアグリコンとして肥満抑制傾向に働くと考えられる。

一方、3T3-L1 cellの分化抑制効果を有する植物を検索した結果、ミョウガの水溶性画分が3T3-L1 cellの分化を

顕著に抑制することを見出した。ミョウガ水溶性画分添加の継続により、3T3-L1 cell内の蓄積脂肪量の増加が抑制された。さらに、HPLC等により分離された2つの活性成分は、糖含量の高い成分で、それぞれの分子量が86kDおよび94kDと推定された。またミョウガ水溶性画分は、経口投与によりマウスの体重増加および副睾丸脂肪組織の増加を抑えることが明らかとなった。以上の結果から、ミョウガ成分は*in vitro*だけでなく*in vivo*でも肥満予防に働くことが示唆された。現在まで食品の機能性評価は簡易な*in vitro*レベルにとどまることが多く、食品として摂取された際の効果について検討された例は少ない。本研究では肥満予防効果において代謝過程を考慮したフラボノイドの効果や、数多くの植物成分を簡便な*in vitro*で評価し、尚かつ*in vivo*でも効果を確認した。このような機能性評価は新たな切り口の一つである。また、ミョウガ成分は*in vitro*でも*in vivo*でも機能性が認められた点は新規性があると思われる。

以上、本研究においてフラボノイドを含め、食用植物中にがん若しくは肥満に予防的作用を持つ、機能性成分の存在と効果を示された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

機能性食品成分として、フラボノイドを始めとした食用植物成分によるがんおよび肥満予防効果について動物培養細胞を用いて評価・検討を行った。

がん予防効果について検討した結果、フラボノイド中ではブテインおよびイソリクイリチゲニンが悪性黒色腫瘍であるB16 melanoma 4A5細胞 (B16cell) に対してアポトーシスを誘導し、増殖を抑制することを明らかにした。このアポトーシス誘導作用においてはアポトーシス促進に働くBaxの発現が増強されており、ブテインはアポトーシス抑制に働くBcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>の両者の発現を抑制し、イソリクイリチゲニンはBcl-X<sub>L</sub>の発現を抑制することが示された。一方、植物成分においてナスの水溶性高分子成分がB16 cellのメラニン産生を抑制することを見いだした。この抑制作用にはメラニン生合成系のキーエンザイムであるチロシナーゼの調節が関与していることが示唆された。

肥満予防効果については、ケルセチン等のフラボノールが3T3-L1前駆脂肪細胞 (3T3-L1 cell) の分化を抑制し、細胞内の脂肪蓄積を抑制することが明らかになった。ケルセチンの抑制効果は、配糖体や代謝中間産物の一部である硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体よりもアグリコンの方が有効であった。植物中で配糖体で存在するフラボノイドが、摂食後に分解されてアグリコンが遊離・吸収され、生体内ではより有効な形態であるアグリコンとして働くことが推定された。

また、植物中よりミョウガの水溶性高分子成分が3T3-L1 cellの分化を顕著に抑制し、脂肪蓄積を抑制することを見出した。さらにミョウガ成分は、経口投与によりマウスの体重増加および副睾丸脂肪組織の増加を抑制した。以上の結果からミョウガ成分は*in vitro*だけでなく*in vivo*でも肥満予防に有効であることが示唆された。

以上、本研究においてはがんおよび肥満予防に有効なフラボノイドや植物成分について報告し、特に肥満においては食品機能研究において未だ報告が少ない。代謝過程を考慮したフラボノイドでの効果や、植物成分の*in vitro*・*in vivo*における効果を明らかにした。

よって、著者は博士(農学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。