

氏名(本籍)	彦坂健児(兵庫県)		
学位の種類	博士(農学)		
学位記番号	博甲第4342号		
学位授与年月日	平成19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	生命環境科学研究科		
学位論文題目	天然型免疫賦活物質であるサトウキビ ( <i>Saccharum officinarum</i> L.) 抽出物による動物の毒性病変の制御に関する研究		
主査	筑波大学教授	工学博士	松村正利
副査	筑波大学教授	工学博士	向高祐邦
副査	筑波大学教授	工学博士	王碧昭
副査	筑波大学助教授	農学博士	青柳秀紀

### 論文の内容の要旨

近年、食の安全性について消費者の不安感が高まっており、抗生物質等の薬物を使用した畜産物生産から脱却した生産体系の開発が望まれている。このため、経口的に摂取する際には比較的安全であると考えられる自然界由来物質を利用した動物の免疫修飾に関する検索が多くなされるようになった。本研究の目的は、既にニワトリの飼料添加物として実用化されているサトウキビ抽出物(以下、SCEと略記)の作用を解明し、他種の動物への応用も含め、さらなる有効な利活用の可能性を検索することである。

SCEはニワトリにおいて、アジュバント増強効果、抗コクシジウム効果、X線照射及び薬物による免疫抑制の改善効果を有することが既に報告されている。ここでは、ニワトリ免疫細胞を用い、貧食能、細胞性免疫及び液性免疫について検討したところ、SCE及びそのポリフェノール様物質含有画分(以下、PRFと略記)の経口投与は、いずれの免疫応答に対しても増強効果を有することが示された。この結果より、ニワトリにおける免疫賦活活性の主たる活性成分の一つとしてポリフェノール類が推測されることが示唆された。また、SCEの特性として、フリーラジカルの捕捉やNOの不活化等、抗酸化活性を有することが示された。

また、エンドトキシンショックモデルマウスを用いてSCEによる防御効果を検討したところ、リポ多糖体(以下、LPSと略記)腹腔内接種3~48時間前にSCEを500mg/kgの用量で腹腔内接種すると致死率が改善されたことから、本物質はエンドトキシンショックの予防に応用できることが示唆された。また、SCEの分画による活性成分の検索を行ったところ、有効成分は、分子量が高い領域から低い領域まで広く分布し、水溶性であることから、多糖体やメラノイジン等であることが考えられた。経口投与によるSCEの利活用を検討するために、デキストラン硫酸ナトリウム(以下、DSSと略記)誘発炎症性腸疾患及びシスプラチン(以下、CDDPと略記)誘発急性腎不全モデルマウスにSCEの経口投与が及ぼす影響について実験を行った。その結果、腸管炎症による組織の傷害に対し、SCEの連日経口投与が腸管上皮組織の修復に有効であることが示された。また、急性腎炎による腎組織の損傷に対しては、CDDPが持つ細胞毒性から尿細管上皮細胞を防御することが示された。以上のようなSCEの病変軽減作用の機序の一つとして、抗酸化活性が関与していることが考えられた。DSSによる炎症性腸疾患の誘発モデルは、現在、難治性の疾患として問題となっているクローン病や潰瘍性結腸炎の症状と類似しており、SCEの腸管組織修復を誘起するような物質が特

定されれば、経口投与で効果がみられたことを踏まえると、これらの疾患に臨床応用することも可能であることが示唆された。CDDP はヒト及び種々の動物の抗腫瘍剤として幅広く使用されているが、催吐や腎不全等の副作用を有することがわかっており、今後 SCE との併用投与による癌化学療法への応用が期待された。

以上のように、SCE には様々な物質が未精製のまま含まれていることが考えられるため、既知の生理活性以外の活性を持った物質の存在や生体に対するその詳細な作用機序等、未解明な部分も多く残されている。しかしながら、本研究でマウスを用いた薬剤誘発毒性の SCE 投与による軽減が示唆されたことより、様々な哺乳動物の疾病の予防及び治療への応用に関する研究の基礎となったことが考えられる。さらに、砂糖の製造過程で廃液として処理されている画分中において有効な物質が特定されれば、循環型社会の構築を目指す上で有意義な研究となることが期待される。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、砂糖の製造工程の過程で産出される副産物より分離されたサトウキビ抽出物 (SCE) の活性を明らかにし、そこで得られた知見をもとに動物の疾病を制御することを目的としたものである。SCE の経口投与によって影響されるニワトリの免疫応答を確認したところ、SCE の主たる活性成分がポリフェノール類の物質であることが明らかとなった。また、マウスモデルを用いた試験において SCE がエンドトキシンショック予防剤として活用できることが示唆された。DSS 誘発大腸炎マウスモデルはヒトの自己免疫疾患である炎症性腸疾患と類似した病態を示す。また、CDDP は抗腫瘍剤として癌の化学治療に頻繁に使用されている薬剤であるが、嘔吐や腎不全といった副作用を有しているため、その使用が制限されている。SCE の経口投与によってこれらの毒性病変が軽減できたことで、SCE がニワトリの飼料添加物としてのみならず、家畜やヒトの医療分野においても臨床応用できる可能性が示唆された。また、その効果の誘発機序の一端として、SCE が持つ抗酸化能が深く関わっていることが明らかとなった。

今後、本論文で得られた成果をもとに SCE の活性成分の分離を行うことが可能となれば、砂糖製造工程の副産物を使用することによる循環型社会の構築が期待できる。

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。