

氏名（本籍）	伍 哲緯
学位の種類	博 士（ 農学 ）
学位記番号	博 乙 第 2980 号
学位授与年月日	令和 3 年 2 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	赤ワイン成分レスベラトロールおよびその2量体の血管内皮細胞に対する保護作用に関する研究

主査	筑波大学教授	農学博士	宮崎均
副査	筑波大学教授	博士（農学）	北村豊
副査	筑波大学准教授	博士（農学）	吉田滋樹
副査	筑波大学准教授	博士（農学）	柏原真一

論 文 の 要 旨

本論文は、虚血性心疾患の予防効果が知られる赤ワインポリフェノールのレスベラトロール、およびその2量体 ϵ -ビニフェリンと δ -ビニフェリンに着目し、動脈硬化に繋がる血管内皮細胞の機能障害に対する保護効果とその作用機序について、培養細胞系を用いて明らかにしたものである。

著者は、第1章で本論文の目的および実際に行なった実験の概略を述べている。第2章では、研究の背景となる論文、具体的に検討する因子に関する論文など、研究目的のための実験に必要な文献研究を行っている。具体的には、動脈硬化に繋がるメタボリック症候群の現状、動脈硬化の発症・進展における血管内皮細胞の関与、赤ワインポリフェノールによる動脈硬化抑制に関するこれまでの知見、レスベラトロールと長寿遺伝子産物 SIRT1 との関係についてなど、文献をもとに詳細な説明を行っている。第3章では、具体的な実験手法と結果を示し、それに対する考察を行い、第4章では、本研究全体を総括している。

以下、本論文の中心をなす第3章における実験結果を列挙する。すべて培養内皮細胞を用いた結果である。

- 1) レスベラトロールが 10 μ M 以上で有意な内皮細胞の創傷治癒促進効果を示したのに対し、 ϵ -ビニフェリンと δ -ビニフェリンは、それより低濃度の 5 μ M から効果を示した。また、3種の化合物の中では ϵ -ビニフェリンが最も効果が強かった。
- 2) 内皮細胞の創傷治癒に一酸化窒素 (NO) の関与が知られているが、3種の化合物は予想通り NO 産生能を示した。また、1) の結果を反映するように、その産生能は ϵ -ビニフェリンが最も高かった。
- 3) 3化合物による創傷治癒は、内皮型 NO 産生酵素 (eNOS) の阻害剤 L-NAME によりほぼ完全に抑制された。この結果は、3種の化合物の創傷治癒促進効果には、いずれも eNOS の活性化を介した NO 産生が不可欠であることを示している。
- 4) レスベラトロールは長寿遺伝子産物 SIRT1 の活性化やその遺伝子発現の増加に関わるとされるが、レスベラトロールだけでなく他の2化合物も SIRT1 のタンパク発現を増加させた。さらに、3化合物すべて、抗酸化酵素ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) のタンパク発現を上昇させた。
- 5) 3化合物による創傷治癒作用は、いずれも SIRT1 の阻害剤 EX527 および HO-1 阻害剤 ZnPPIX により抑制された。これは、これら3化合物による創傷治癒促進効果に SIRT1 と HO-1 の両方が必要であることを示唆する。
- 6) 内皮細胞を酸化ストレスとして過酸化水素に暴露するとアポトーシスを起こす。しかし、細胞を3化合物でそれぞれ前処理することで、過酸化水素による細胞死は有意に抑制された。この結果は、3種の化合物が

内皮細胞に対して酸化ストレス抵抗性を付与できることを意味する。7) 3種の化合物は、抗酸化酵素カタラーゼのタンパク発現を時間依存性は異なるものの、いずれも有意に増加させた。

以上の結果より、赤ワイン成分レスベラトロールおよびその2量体 ϵ -ビニフェリンと δ -ビニフェリンは、動脈硬化の発症・進展の抑制効果に繋がる血管内皮細胞の保護効果、即ち創傷治癒促進効果と酸化ストレス抵抗性付与効果を示すことが明らかとなった。また、3化合物の基本構造はレスベラトロールであるものの、重合の有無、あるいは重合の仕方により効果の強さと濃度依存性に違いが出ることも示された。これまで赤ワイン成分としてレスベラトロールが注目されてきたが、著者は、赤ワインの健康機能性を考える上で、これら2量体の効果も重視する必要があると結論づけている。

審 査 の 要 旨

赤ワインは、フランス人が乳製品や肉などからの脂肪摂取量が多いにも関わらず、虚血性心疾患が少ない「フレンチパラドックス」を説明する食として注目されてきた。それに加え、赤ワインの機能性成分レスベラトロールが、長寿遺伝子サーチュインの遺伝子産物を活性化することが分かり、さらなる脚光を浴びている。本論文では、レスベラトロール同様に、その2種類の2量体が、動脈硬化抑制に繋がる血管内皮細胞の保護効果を持つこと、2量体の方がレスベラトロールより低濃度で働くこと、またそれらの作用機序の一端も明らかにしている。赤ワインの中には、レスベラトロールや本論文の2種類の2量体に加え、その他の多量体も含まれている。本研究は、今後、赤ワインの健康機能性を研究する上でのレスベラトロール多量体の重要性を示したもので、科学的に価値のある研究と言える。

令和2年12月11日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び学力の確認を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。