

氏名(本籍)	ナーラ ゼゴンダ (チュニジア)			
学位の種類	博士 (生物資源工学)			
学位記番号	博 甲 第 6279 号			
学位授与年月日	平成 24 年 4 月 30 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	<b>Comparative Study on Beneficial Functions of Resveratrol and Its Dimer <math>\epsilon</math>-Viniferin in the Vasculature</b> (レスベラトロールとその二量体エプシロン-ベニフェリンの血管に対する機能性の比較研究)			
主査	筑波大学教授	農学博士	宮崎	均
副査	筑波大学教授	理学博士	藤村	達人
副査	筑波大学准教授	理学博士	坂本	和一
副査	筑波大学准教授	博士(農学)	吉田	滋樹

### 論文の内容の要旨

フランス人は動物性脂肪の摂取量が多いにもかかわらず、冠動脈性心臓病に罹患する率が低いとされる。これは「フレンチパラドックス」と呼ばれ、赤ワインの消費量が多いことに起因すると考えられ、特にその成分であるポリフェノールの一種レスベラトロールに注目が集まっている。しかし、赤ワインにはレスベラトロールのみならず、そのポリマーも多く含まれる。レスベラトロールの機能性の研究に比べ、そのポリマーの研究は、純品が市販されていないこともあり大きく遅れている。本研究は、レスベラトロールの二量体  $\epsilon$ -ベニフェリンを精製し、血管平滑筋細胞と血管内皮細胞の培養系を用いた *in vitro* における作用、および自然発症高血圧ラットを用いた *in vivo* における作用について、単量体と二量体で比較検討することを目的に行われた。

血小板由来増殖因子による血管平滑筋細胞の増殖・遊走は、動脈硬化の発症・進展に密接に関連するが、レスベラトロールと  $\epsilon$ -ベニフェリンは共に増殖・遊走を抑制した。興味深いことに、二量体の方が単量体に比べ、明らかに効果が大きいことが分かった。血管内皮細胞に対しては、両者共に創傷治癒効果を示したが、平滑筋細胞と同様に、二量体の方が単量体よりも効果が大きであった。これらの現象に関連する細胞内シグナル伝達について解析を進めたところ、一酸化窒素の産生、抗酸化酵素ヘムオキシゲナーゼ 1 の発現誘導、細胞内活性酸素種の消去能など、いずれも単量体が二量体に比べ大きな効果、あるいはより低濃度で同等の効果を示した。また、少なくともヘムオキシゲナーゼ 1 の発現誘導のシグナル経路に関しては、両者で異なることも明らかとなった。これらの *in vitro* の実験結果は、両化合物が動脈硬化の発症・進展を負に制御することを示唆するものであり、さらにその作用は、レスベラトロールよりも二量体  $\epsilon$ -ベニフェリンの方が効果的であることを期待させるものである。

高血圧症に密接に関わるレニン・アンジオテンシン系の一因子アンジオテンシン変換酵素の阻害剤は、高血圧治療薬として繁用されてきた。この酵素に対しても、レスベラトロールが殆ど阻害活性を持たなかったのに対し、ベニフェリンは明らかな阻害活性を示した。この結果、および一酸化窒素が強力な血管弛緩因子

であり降圧因子であることを踏まえ、自然発症高血圧ラットに両化合物を経口投与し、血圧および心肥大への効果を検討した。その結果、ベニフェリンのみが血圧降下作用および心肥大抑制効果を示した。

以上の結果は、高血圧、心肥大、動脈硬化など、心血管系の疾病予防や疾病改善に関して、レスベラトロールよりもむしろその二量体  $\epsilon$ -ベニフェリンの方が、より効果的に作用することを示している。また、これまで「フレンチパラドックス」を引き起こす赤ワイン中の因子として、レスベラトロールが注目を集め解析が進められてきたが、 $\epsilon$ -ベニフェリンを含めたポリマーの解析も今後重要であることを本研究の結果は意味している。

## 審査の結果の要旨

赤ワインに含まれるレスベラトロールは、「フレンチパラドックス」に関して動脈硬化の予防や進展を抑制する因子として知られているだけでなく、最近では、長寿薬としても大きな注目を浴びている。そのような状況下、本研究は、赤ワインに含まれていながらこれまで解析が遅れていたレスベラトロールの二量体  $\epsilon$ -ベニフェリンに着目し、両化合物の機能性を比較検討したものである。結果は、少なくとも心血管系の保護作用に関し、レスベラトロールに比べ  $\epsilon$ -ベニフェリンの方がより有用な効果が期待できることを、*in vitro* と *in vivo* の両実験系から示しており、ポリフェノールによる疾病予防の研究分野に大きなインパクトを与える価値ある研究と評価できる。

平成 24 年 3 月 6 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最終試験を行い、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（生物資源工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。