

氏名（本籍）	中崎 瑛里		
学位の種類	博士（環境学）		
学位記番号	博 甲 第 7378 号		
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 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	Olive Leaves as a Potential Source of Apigetrin; Relevance for Their Anti-Leukemia Effects and Mechanisms (オリーブ葉の apigetrin 定量解析とその抗白血病作用のメカニズム解析)		
主査	筑波大学教授	博士（農学）	礒田 博子
副査	筑波大学教授	農学博士	松本 宏
副査	筑波大学教授	博士（工学）	野村 暢彦
副査	筑波大学准教授	博士（農学）	山路 恵子

論 文 の 要 旨

近年の疫学研究から、野菜や果物など植物性食品の摂取によって生活習慣病のリスクが下がることが明らかになっており、活性成分として植物に含まれるポリフェノールが着目され、その機能性メカニズムまで研究が深掘りされている。機能性研究が進む一方、機能性成分を活用した製品開発に向けた、持続可能な食資源中の成分含量に関する知見は乏しい。地中海地域の資源植物であるオリーブの副産物である葉に着目した先行研究において、葉の抽出物が白血病細胞分化誘導作用を示すことが確認されている。これらの背景から、本研究ではオリーブ葉の分化誘導活性成分を探索すると共にその作用メカニズムを解析すること、また、異なる品種や栽培環境での植物体中の活性成分含量の比較を検討した。

始めに、オリーブ葉中に多く含有されるポリフェノールとして、**Oleuropein**, **Apigetrin** に着目し、ヒト白血病細胞 **HL-60** への影響を評価したところ、**Apigetrin** にのみ分化誘導作用があることを確認した。また、**Apigetrin** により分化した細胞は、既存の分化誘導剤である **ATRA** と同程度に分化後の血球細胞に特異的な貪食作用を示した。**ATRA** による分化誘導細胞は、細胞周期が **G₀/G₁** 期で蓄積することに対し、**Apigetrin** による分化誘導細胞は **G₂/M** 期で蓄積していたことから、**Apigetrin** は **ATRA** とは異なる作用機構を持つことが示唆され、副作用が報告されている **ATRA** の補完療法となる可能性も期待される。更には、網羅的なタンパク質解析により、**Chk1/2** タンパク質の活性化が分子メカニズムの一端である可能性を見出した。

続いて、オリーブの品種や栽培地域別の **Apigetrin** 含有量分析を実施した。また、抗酸化活性・総フェノール・総フラボノイド量のプロファイルとの多変量解析により、オリーブ葉中の成分含量と品種・栽培環境との関連性を検討した。チュニジア北部の 5 地点から採取した 4 品種、合計 9 種類のオリーブ葉を分析した結果、**Apigenin** アグリコンでなく **Apigetrin** が主要含有成分であったこと、その量は、品種・栽培地域によって有意な違いがあることを確認した。**Chemlali** は、総フェノール・抗酸化活性が高い品種であること、**Meski** は、他品種に比べポリフェノール成分含有量が低いことを見出した。本研究によって、**Apigetrin** の白血病細胞への機能性とメカニズムが明らかとなり、その医薬品・機能性食品シーズとしての展開に寄与できる可能性を明らかにした。また、**Apigetrin** を高含有する食資源としてオリーブ葉が有用であることを示すと共に、今後、その高度産業利用による地域産業発展の一助となる可能性が期待される。

本研究は、機能的食品成分であるポリフェノールの一種 **Apigenin** に着目し、ヒト白血病細胞を用いて、その分化誘導作用とメカニズムを評価したものであり、更には、持続的開発食資源として有用なオリーブ葉中の **Apigenin** 含有量を抗酸化パラメーターと同時に測定することで、体系的にまとめたものである。

第一章の序論に続き、第二章では、オリーブ葉による白血病細胞分化誘導作用の活性成分を探索し、フラボノイドの一種である **Apigenin** がその成分であるときとめた。また、その分化誘導時に、細胞周期が G_2/M 期の細胞が蓄積することが示され、既存の分化誘導剤とは異なる作用である可能性が示唆された。

第三章では、**Apigenin** による分化誘導メカニズムを解析するため、プロテオミクスによる網羅的タンパク質発現解析を行った。その結果、**Chk1/2** タンパク質の活性化が **Apigenin** の分化誘導作用に関連する可能性を見出し、作用メカニズムの一端を解明したことが示唆された。

第四章では、品種・栽培地域の異なるオリーブ葉に着目して **Apigenin** の含量と抗酸化パラメーターの関連を比較検証し、品種による含有量の違いを明らかにした。第五章では、以上の結果を総合的に考察した総括となっている。

審 査 の 要 旨

本研究の成果は、オリーブの葉の成分である **Apigenin** が、白血病細胞の分化を誘導することを見出し、その分子メカニズムの一端を解明することで白血病の治療に寄与できる可能性を明らかにするとともに、品種・栽培地域の異なるオリーブ葉に含有される **Apigenin** の比較検証し、副産物の高付加価値的な利用という持続的な産業への展開に繋げ得るものであり、学術的・応用的に貢献するところが大きい。

平成 27 年 1 月 16 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（環境学）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。