

氏名	佐野 敦志		
学位の種類	博 士 ( 農 学 )		
学位記番号	博 甲 第 8148 号		
学位授与年月日	平成 29年 3月 24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	ブドウ種子由来プロアントシアニジンのヒトへの有用性研究		
主査	筑波大学教授	博士 ( 農 学 )	江面 浩
副査	筑波大学教授	博士 ( 理 学 )	菅谷 純子
副査	筑波大学教授	理学博士	繁森 英幸
副査	筑波大学准教授	博士 ( 農 学 )	有泉 亨

## 論 文 の 要 旨

多くの食品に含まれるポリフェノールは、その抗酸化力においてビタミンCやビタミンEなどと比肩する活性を有するとともに、種々の疾病や健康維持に効果を発揮することが数多く報告されている。プロアントシアニジン (PA) は、ポリフェノールの中でもカテキン類の基本構造であるフラバン-3-オールを構成単位とし、赤ワインポリフェノールの主要成分であり、強力な抗酸化活性を有することが試験管内および動物実験において報告されている。しかし、ヒトで PA が抗酸化能を有することや、疾病の治療や予防的効果を有したとする報告は限られており、フレンチパラドクスに端を発する一連の PA 研究において、ヒトでの有用性は未確認の部分が多かった。著者は、PA を主成分とするブドウ種子抽出物 (GSE) を材料に、ヒトに PA が吸収されるのか、動脈硬化症などの血管疾患の予防的影響がヒトで生じるのか、健常者においても血管機能を維持する効果があるのかを検証するとともに、これまで体系的な評価が行われていなかった GSE のヒト安全性評価をすることを目的として本研究を行った。

GSE の経口摂取によって、様々な効果を発揮することが報告されてきたが、有効成分と考えられている PA の血中移行を証明した報告はなかった。著者は、過剰量の 2,000 mg の GSE 経口摂取後の血中分析を高感度で選択性の高い LC-MS/MS 分析を試み、PA の二量体プロシアニジン B-1 を GSE 摂取 2 時間後のヒト血中で初めて検出することに成功した。検出された血中濃度は、GSE 中のプロシアニジン B-1 から見積もった吸収率で考えると、一量体での過去報告と比べて 1 桁少なく、ヒトへの吸収性は、一量体よりは低い結果であった。PA は、腸内細菌や肝臓代謝系で分解や代謝を受けることが報告されており、化学構造を維持したまま生体利用されにくいと考えられた。しかし、著者は GSE 摂取による数々の有用性報告と照らし合わせると、二量体のほか様々な経路からの PA 生体利用が示唆され、GSE 摂取がヒトに有用であること示した。

動脈硬化症などの血管疾患への赤ワインポリフェノールの有効性は、疫学調査を中心に強く示唆され、

動物実験を通じて動脈硬化症の抑制効果などが報告されていたが、ヒトでの GSE 経口摂取による有効性の証明は報告されていなかった。著者は、動脈硬化症の進展と強い関連性のある血中コレステロールの酸化に着目し、2週間摂取時と12週間摂取時における GSE の影響が健常者でも発揮されるのか検証した。2週間の摂取によって、GSE はビタミン C やビタミン E よりも、血中コレステロールエステルの酸化抵抗性が増すこと、12週間の摂取では、GSE は動脈硬化症の進展と相関のある血中の酸化 LDL を減少させることを証明した。この結果は、病者だけでなく、未病段階の健常者にとって GSE が予防的効果を有することを示した。

生体は酸化ストレスによって様々な障害を受けるが、血管もまたその機能の低下を来す。毛細血管では体液循環に支障を起し、一過性のむくみを生じる。フランスにおいて GSE は、静脈瘤の治療薬であるが、健常者に生じる一過性のむくみの抑制効果は不明であった。著者は、むくみは女性の治したい体の悩みであるため、GSE 摂取による改善効果の有無について女性を対象とした試験にて検証した。その結果、GSE の摂取により、毛細血管から過剰に滲み出た体液を抑制し、膝下の足の容積を減少させ、穏やかな体感効果を実証し、GSE 摂取が健常者の血管機能の低下を抑制する働きがあることを証明した。

GSE はその成分が赤ワインポリフェノールの過半を占めるため、食経験があるとされてきた。しかし、赤ワインと異なり GSE は精製濃縮されており過剰摂取のリスクも考えられることから、食品としての GSE の安全性は担保される必要がある。しかし、GSE の安全性に焦点を当てた研究は動物実験に限られており、ヒトでの安全性評価は行われていなかった。著者は、GSE の一日摂取目安量は、100~400 mg であるが、これを超過する 1,000~2,500 mg/日を4週間摂取させ、安全性の評価を行った。被験者全員が試験を完了でき、その期間中に有害事象や医師指導による脱落者は一人も出なかった。自覚症状による有害事象の申告がいくつか生じたがいずれも GSE 摂取との関連性は否定された。血中鉄濃度は GSE による低下を来した2人が観察されたが、貧血を起しておらず有害な水準ではないと判定された。以上により GSE は、食生活によっては血中鉄濃度を低下させ得るため注意喚起が必要であるものの、総じて安全な食品であることが確認された。

## 審 査 の 要 旨

著者は、強力な抗酸化活性を有することが試験管内および動物実験において報告されたことから、機能性食品成分として注目されているプロアントシアニジン (PA) について、PA を主成分とするブドウ種子抽出物 (GSE) を材料に、これまで不明であったヒトでの有用性を明らかにした。具体的には、GSE のヒトでの経口摂取により PA が血中移行すること、ヒトの血管疾患予防に有効であること、及び血管機能保全を通してむくみ予防に有効であることを実験的に証明した。これらの成果は、著者の研究が PA のヒトでの効果を示す学術研究として意義があると判断された。加えて、食生活によっては血中鉄濃度を低下させ得るため注意喚起が必要であるものの、GSE が総じて安全な食品であることを明らかにした。この成果は、PA の機能性食品成分としての利用への道を開くものであり、技術開発研究としても高く評価される研究であると判断された。

平成29年1月18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（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。