

氏名	織谷 幸太		
学位の種類	博 士 (生物科学)		
学位記番号	博 甲 第 8 5 6 5 号		
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 2 3 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	Studies on the Absorption and Biological Activities of Polyphenols with Catechol Groups (カテコール構造を持つポリフェノールの吸収と生理活性に関する研究)		
主査	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 (理学)	中野 賢太郎
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	千葉 親文
副査	筑波大学教授	学術博士	橋本 哲男

論 文 の 要 旨

本論文は、カテコール構造を持つポリフェノール類のラット体内への吸収や代謝などの物質動態と生理活性との関連について解析し、その成果について論述したものである。緑茶カテキンやパッションフルーツに含まれるピセアタンノールなどのポリフェノールは、植物の二次代謝産物としてヒトが食品から日常的に摂取するファイトケミカルである。ポリフェノールが持つ代表的な構造の1つとして、カテコール構造と呼ばれるベンゼン環に水酸基が隣り合った構造があり、抗酸化活性などの生理活性に寄与する。これらのポリフェノールは、抗酸化作用や抗炎症作用など様々な生理活性を持つことが知られているが、*in vivo*における生理活性の発揮に必要な体内への物質の吸収に関する知見および生体内での薬物動態と生理機能との関連については不明な点が多い。特に、多くの生理活性が報告されている茶に含まれるカテキンおよびパッションフルーツに含まれるピセアタンノールの吸収や生理活性を、カテコール構造の有無に着目して解析した例は少ない。本論文は、カテキン類やピセアタンノールの生体内への吸収や代謝と生理活性との関連を明らかにすることを目的とした。

本論文の第一章で著者は、代表的な茶カテキンの一つであるエピガロカテキンガレート (EGCG) とそのメチル化体 (EGCG3" Me, EGCG4 " Me) の生体内への吸収を明らかにすることを目的に、ラットを用いた動物実験を行った。EGCG3" Me, EGCG4 " Me および EGCG をラットに経口または頸静脈内投与し、それぞれの血中カテキン濃度を測定した。その結果、経口および頸静脈内投与した EGCG3" Me の血中濃度は他の2種類のカテキンに対し有意に高かった。第一章で著者は、この EGCG3" Me の高い血中濃度が、バイオアベイラビリティが高いことと、分布容積が低いという2つの性質に由来することを明らかにしたと述べている。

第二章で著者は、パッションフルーツに含まれるスチルベン的一种であるピセアタンノールの生体内への吸収を明らかにすることを目的として、ラットを用いた動物実験を行っている。ピセアタンノール

およびその類縁体であるレスベラトロールをラットに経口投与し、それぞれの血中のスチルベンの濃度を測定した。その結果、ピセアタンノールの未変化体の濃度は、レスベラトロールのそれより高かった。この結果から、著者は、ピセアタンノールは吸収過程で代謝を受ける効率が低く、体内の各組織に到達しやすい性質を持つことを示していたと述べている。一方、ピセアタンノールについては、メチル化をうけてイソラポンチゲニンに代謝され、硫酸基やグルクロン酸基など親水性を高める官能基を付加する抱合を受けないまま、血中に放出されることが明らかとなった。第二章で著者は、ピセアタンノールの生理活性に対しその代謝産物が寄与する可能性を示すことができたことと述べている。

さらに、第三章で著者は、第二章で述べたピセアタンノールとその代謝産物イソラポンチゲニンのいずれが血糖値の上昇を抑制する効果を担っているかを *in vivo* レベルで明らかにすることを目的として動物実験を実施している。ラットに、ピセアタンノールまたはイソラポンチゲニンを血管内投与し、耐糖能試験を行った結果、ピセアタンノールにのみ血糖値降下作用が認められた。第三章で著者は、メチル化の有無が大きく生理活性に影響すると結論づけている。

本論文により、カテコール構造を持つポリフェノールに対するメチル化は、その位置によりポリフェノールの薬物動態に影響を与えるとともに、生理活性の強さも変化させることが明らかにされた。まず薬物動態の点では、カテコール構造をもつ EGCG は、そのメチル化部位により吸収される効率が異なることが示された。また著者は、ピセアタンノールがカテコール構造を持たないレスベラトロールより代謝を受けにくく、未変化体のまま血中で検出される量が多いことを明らかにした。これらの結果から著者は、カテコール構造の有無がその薬物動態に大きく影響を与えると結論づけている。また、著者は、カテキンにおいてメチル化部位による生理活性が異なること、さらにピセアタンノールとそのメチル化体であるイソラポンチゲニンにおいても、*in vivo* における血糖値降下作用に違いがあると述べている。これらの研究成果から、本論文で著者は、ポリフェノールのもつカテコール基などの構造的な違いが生理作用や動態の相違に大きく機能する可能性があることと述べている。

審 査 の 要 旨

本論文は、カテコール構造を持つポリフェノールに対するメチル化が、その配置される化学構造の位置によりポリフェノールの薬物動態に大きく影響するとともに、生理活性の強さにも影響することを生物科学的視点から実証し、その成果について論述している。本論文は、ファイトケミカルの化学構造と生物体内における物質動態および生理作用との関連を実証し、基礎から臨床応用に至る広範な科学の発展に貢献したものである。本論文により明らかになったメチル基構造の薬理的役割は、今後新たな機能性物質の開発を可能にしたもので、その功績は極めて大きい。

平成30年1月29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（生物科学）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。