

氏 名 石元 秀和

授与した学位 博士

専攻分野の名称 薬学

学位記授与番号 博乙第 4374 号

学位授与の日付 平成 24 年 3 月 23 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 5 条第 2 項該当)

学位論文の題目 ポリフェノール代謝物の抗酸化作用および抗炎症作用

論文審査委員 教授 成松 鎮雄 准教授 高山 房子 教授 檜垣 和孝

学位論文内容の要旨

薬用植物や食品など天然に広く存在するポリフェノールは、様々な生理活性を有することが報告されており、ポリフェノールの日常的摂取が種々の疾病の予防に寄与する可能性が示唆されている。しかしながら、機能性ポリフェノールは、実際に生体内においてどのような挙動を示し、どのような物質となつて機能を発揮しているのか、即ち機能性ポリフェノールのバイオアベイラビリティについては未解明な部分が多い。本研究では、ポリフェノール摂取後の生体内における生理活性本体の解明を目的として、インタクトポリフェノールと代謝物の抗酸化活性の比較、および抗酸化活性に起因した抗炎症作用について検討した。

その結果、ラジカル消去活性試験から、カテコール構造を有するポリフェノールが瞬発的で高い消去活性を示すことが分かった。また、Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) 法においては多くの代謝物が高い抗酸化活性を示し、中でもエラジタンニン代謝物である M1 ~ M4, Dihydrocaffeic acid および (-)-Epigallocatechin 3-O-(3''-O-methyl)gallate はそれぞれのインタクトポリフェノールである Geraniin, Chlorogenic acid, (-)-Epigallocatechin gallate よりも有意に高い抗酸化活性を示した。この結果から、機能性ポリフェノールの摂取による生体内抗酸化作用には、高い抗酸化活性を有する代謝物が大きく寄与している可能性が示唆された。

続いて、血漿および血清を用いた抗酸化活性の測定が可能な ORAC 法の条件を検討し、実際にラットへ Geraniin を経口投与後、各時間における血漿 ORAC 値と血中代謝物濃度の相関について検討した結果、血中 M1 濃度および血漿 ORAC 値ともに投与 6 時間後に最も高い値を示した。この結果から、Geraniin 投与後の血漿 ORAC 値の上昇には、代謝物である M1 が大きく寄与している可能性が示唆された。

また、Geraniin および M1 の抗酸化活性に起因した抗炎症作用の評価を行った結果、Geraniin では投与 6 時間後群に抗炎症作用が示され、さらに血漿 ORAC 値もコントロール群より 24 % 高い値が示された。また、M1 においては投与 1 時間後群に抗炎症作用が示され、さらに血漿 ORAC 値もコントロール群より 42 % 高い値が示された。また、血漿中の M1 濃度は、投与 1 時間後において 3.9 μ M となり、その 70 % は未変化体として、30 % はモノグルクロン酸抱合体として存在していることが分かった。これらの結果から、エラジタンニン代謝物である M1 は経口摂取後速やかに吸収され、大部分は未変化体として、一部はモノグルクロン酸抱合体として、炎症部位で抗酸化活性を発揮し抗炎症作用に寄与している可能性が示唆された。

以上の結果から、天然ポリフェノールのなかには、代謝物に変換されて生体内で機能性を発揮するものの存在が示唆された。今後、代謝プロファイルも考慮に入れたポリフェノールの新たな機能開拓が重要と考えられる。

論文審査結果の要旨

平成24年1月24日午後1時半より、檜垣教授（副査）、高山准教授（副査）及び成松（主査）のメンバーで、博士論文「ポリフェノール代謝物の抗酸化作用および抗炎症作用」（申請者 石元秀和氏）の審査会を成松の部屋で行った。最初、石元氏に20分間程度でスライドと使って学位論文内容を説明して貰い、その後3人の審査員と申請者の間で質疑応答が交わされた。

審査員の主な質問内容は、以下の通りである。

- 1) ポリフェノール、特に Geraniin の小腸管腔における微生物による代謝と、小腸から吸収されるポリフェノールあるいはその微生物による代謝物の生体内における代謝との関連性
- 2) 本研究で用いたラット *in vivo* 抗酸化活性測定系の原理と信頼性
- 3) ポリフェノール及びその代謝物の抗酸化作用を発揮するメカニズムと構造活性相関
- 4) ラットに Geraniin を経口投与後の代謝物 M1 と血漿抗酸化作用における、M1 以外の代謝物関与の可能性
- 5) マウス後肢カラゲニン浮腫に対する M1 の抗炎症作用と、M1 体内動態との関連性

これらの質問に対して石元氏はいずれもほぼ的確に答えることができた。学位論文の論旨も妥当で、図表も概ね適切であったが、一部不備な点もあり、審査委員によって指摘された箇所を訂正の上、再提出したものを受理した。

ポリフェノール Geraniin の腸内細菌叢あるいは生体内酵素によって生成する代謝物による抗酸化作用および抗炎症作用を見だし、そのメカニズムを追究した本学位論文は、新規性があり、今後、疾病に対する予防的観点から実用に向けた可能性のある研究内容として、博士論文に相応しいと判定される。