

氏名	劉 玉佳		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	学 術		
学位授与番号	博甲第	5 6 2 3	号
学位授与の日付	平成29年 9月29日		
学位授与の要件	環境生命科学研究科 農生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Identification and characterization of potential inducers of aldehyde dehydrogenase from food phytochemicals (潜在的アルデヒドデヒドロゲナーゼ誘導物質の植物性食品化合物からの同定と特性評価)		
論文審査委員	教授 田村 隆	教授 中村 宜督	教授 村田 芳行
	教授 木村 吉伸		
<b>学位論文の概要</b>			
<p>Ethanol elimination is an important detoxified metabolism after ethanol absorption, which mainly contains two steps. The first step is catalyzed by alcohol dehydrogenase, which converted ethanol to acetaldehyde. In the second step, aldehyde dehydrogenase (ALDH) catalyzes the toxic aldehydes to the nontoxic acids. In Asian countries, about 40% of the people have the mutation of ALDH2, which is called ALDH2*2. This mutation leads to the accumulation of acetaldehyde which causes significant damage to the liver and serious abnormal reaction of the body like vasodilation and facial flushing. Food phytochemicals, such as polyphenols and organosulfur compounds, have been confirmed to have various promising effects on health promotion. In this study, I have been focusing on the induction of the ALDH activity by food phytochemicals to prevent the acetaldehyde-induced cytotoxicity.</p> <p>In the Chapter 1, I determined the effect of benzyl isothiocyanate (BITC) on the ALDH activity in mouse hepatoma Hepal1c7 cells. BITC, an ingredient in papaya, is a member of isothiocyanates (ITCs) mainly derived from the cruciferous vegetables. In the Chapter 2, I examined the effects of 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), a major colonic microflora-produced catabolite of quercetin glycosides, on the total ALDH activity in Hepal1c7 cells. DOPAC was shown to significantly increase the total ALDH activity.</p> <p>The present study provides biological evidences that (1) an organosulfur compound, BITC, and a phenolic acid, DOPAC, are potential enhancers of the total ALDH activity in Hepal1c7 cells; (2) BITC enhanced the total ALDH activity, possibly through a transcriptional factor Nrf2; (3) Pretreatment of BITC attenuated the acetaldehyde-induced cytotoxicity, also through the Nrf2 pathway; (4) DOPAC impaired acetaldehyde-induced cytotoxicity, possibly through the activation of the AhR and Nrf2 pathways; Taken together, the present study represents a potentially efficient strategy to prevent the alcohol-induced abnormal reaction.</p>			

## 論文審査結果の要旨

アルコール代謝はエタノールの重要な解毒機構であり、アルコールデヒドロゲナーゼとアルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH) が触媒する二段階の酸化反応で構成されている。本研究では、エタノール依存性疾患やアセトアルデヒド毒性の化学予防を目的として、ALDH活性を増強する植物性食品成分の探索を行った。

まず、アブラナ科野菜に由来する含硫化合物のひとつ、benzyl isothiocyanate (BITC) が転写レベルでの遺伝子発現調節を介してALDH活性を増強することを見出した。BITCは、第2相薬物代謝酵素遺伝子の発現だけでなく、それらの調節に関わる転写因子Nrf2の核内移行も誘導した。さらに、BITCの前処理はアセトアルデヒドが誘導する細胞毒性を完全に抑制した。RNA干渉によるNrf2発現の下方調節はALDH活性を低下させるだけでなく、アセトアルデヒドからの細胞保護作用も解除したことから、BITCはNrf2依存的にALDH遺伝子発現を誘導し、細胞保護作用を亢進することを示唆した。

続いて、ケルセチン配糖体の腸内代謝物のひとつである3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) のALDH活性への影響を調査した結果、DOPACはALDHの活性だけでなく、遺伝子発現も増強することを見出した。DOPACは芳香族炭化水素受容体 (AhR) 及びNrf2の核内移行を増強したことから、これらの転写因子が発現誘導に関与することを示唆した。さらに、DOPAC自体の細胞毒性は極めて弱いものの、アセトアルデヒド毒性に対する有意な細胞保護効果を示すことを明らかにした。

本研究成果は、食品成分による細胞保護作用の亢進について、その科学的な根拠を提供すると共に、その新しい分子メカニズムを解明した。また、今後の研究の進展により、食品成分のもつ機能性・安全性への科学的理解に大きく貢献することが期待される。従って、本研究内容は、学術的な価値のみならず、実用に結びつく技術の礎となるものであり、本審査委員会は、本論文が博士（学術）の学位論文に値するものと判断した。