

学位論文要旨 Dissertation Abstract

氏名： 狩野 俊輔
Name

学位論文題目： 食品素材中の機能成分のラットにおける吸収と体内動態に
Title of Dissertation 関する研究

学位論文要旨：
Dissertation Abstract

食品機能性解析の研究は今日盛んに進められ、その研究成果を利用した機能性に特化した食品が開発されている。動物細胞や化学反応を通じ、機能性の高い食品成分が明らかになる中、機能成分の吸収、代謝及び排泄のメカニズムを詳細に検討している例は少ない。すなわち、食品成分が活性評価通りの機能を発現するためには、摂取した成分がそのままの形で体内に吸収されるか、より機能性の高い代謝物に代謝されるなどした後に体内に分布し、細胞にまで到達することが必要であると考えられる。そこで、食品中の機能性成分のラットへの静脈内投与と経口投与実験を行い、循環血中の機能性成分及びその代謝物の血中濃度を調べることで吸収と代謝、特に肝代謝について検討する。これらに加えて経口投与後に門脈採血を行い詳細な消化管吸収過程の検討を行い、排泄については静脈内投与及び経口投与後に尿回収実験及び胆汁回収実験を行い排泄形態についての検討を行う。機能成分の血中における主要存在形態を明らかにすることで機能性成分の代謝を推察し、詳細な吸収と体内動態の知見を得ることを本研究の目的とした。

第2章では、コリアンダーから単離されたRaji細胞変形抑制活性を有する(E)-2-alkenal類のうちC₁₂化合物である(E)-2-dodecenalのラットにおける吸収と体内動態について検討を行う。(E)-2-dodecenalの体内動態を明らかにすることにより、ラット体内における非極性物質の体内動態の基礎的知見を得ることが可能であると考えている。(E)-2-dodecenal静脈内投与後、血中に導入された(E)-2-dodecenalは速やかに血中から消失し、代謝物も検出されなかった。また、呼気中排泄量は投与量に対して1%未満であったことから、(E)-2-dodecenalは投与後3時間ではほとんど排泄されず、体内に蓄積されることが示唆された。また、この呼気中への排泄量の経時変化には排泄の二峰性が確認されていることから、胆汁中に排泄された(E)-2-dodecenalが腸管循環により消化管から再吸収された影響であることが示唆された。また、(E)-2-dodecenal経口投与試験では門脈血中において(E)-2-dodecenal及びその代謝物は検出されなかった。しかし、胆汁の90%メタノール水溶液画分において、胆汁色素とは異なる3つのピークが検出された。この3つのピークの吸収スペクトルは(E)-2-dodecenalの吸収スペクトルと類似していることからラット体内で生成された(E)-2-dodecenalに由来する代謝物ではないかと考えられた。(E)-2-dodecenalの経口摂取時における消化管吸収量は非常に低いことが示されたが、血中に導入された(E)-2-dodecenalの排泄経路として呼気中への排泄が明らかになった。この結果は、Raji細胞変形抑制活性を有する(E)-2-dodecenalは、肺がん治療に有効である可能性が考えられた。

第3章ではオリーブ含有機能成分のラットにおける吸収と体内動態について検討を行う。本章ではオリーブ含有機能成分の内、代表的なポリフェノールである

3,4-DHPEA-EDA (oleuropein アグリコン)、hydroxytyrosol及びoleuropeinの体内動態を明らかにすることにより、ラット体内における極性物質の体内動態の基礎的知見を得ることが可能であると考えている。オリーブの機能性成分である3,4-DHPEA-EDA、hydroxytyrosol (HT)及びOleuropein (Ole)をラットに経口投与後、投与後4時間までの投与物とその代謝物の門脈血中濃度曲線化面積(AUC)を投与量で割った値で消化管からの吸収量を比較した結果、3,4-DHPEA-EDA:HT:Oleは13.5:30:1となり、HT>3,4-DHPEA-EDA>Oleの順で血中に多く存在するという結果となった。また、3,4-DHPEA-EDA、HT及びOleのその代謝物を含めた総排泄量を投与量で割った値で排泄しやすさを比較した結果、3,4-DHPEA-EDA:HT:Oleは12.9:133.4:1となり、HT>3,4-DHPEA-EDA>Oleの順で排泄されやすいという結果となった。また、投与された3,4-DHPEA-EDAは未変化、もしくは何らかの血中成分や臓器に補足された状態で体内に長期間残存し、HT、HVAOH及びHVAといった代謝物を放出することが示唆された。加えて、3,4-DHPEA-EDAの代謝経路として、3,4-DHPEA-EDAが加水分解されHTを生成し、HVAOH及びHVAへと段階的に代謝される経路、及び3,4-DHPEA-EDAが直接COMTによってメチル化され3-methoxy-4-hydroxyphenylethyl elenolate dialdehyde、その後加水分解によってHVAOHを生成しHVAへと段階的に代謝される経路の二つの異なる経路の存在が示唆された。以上の結果から、オリーブ果実中に最も多く存在するとされる3,4-DHPEA-EDAはオリーブ果実中で最も重要な生理活性源であることが明らかとなった。これとは逆に、オリーブ葉の主要成分であるOleは消化管からの吸収が極めて低く、体内においてほとんど第一相反応を受けずに胆汁を介して排泄されることが示唆されていることから、Oleとしての生理活性の発現は多く期待できない。

これらの研究結果はコリアンダー香気成分の肺がん治療や予防への新しい戦略として、香気成分を利用するにあたっての新たな知見を与えるものである。また、オリーブの3,4-DHPEA-EDAは抗アレルギー、抗発がんプロモータ活性成分として有効性が確認されているので、オリーブオイルの搾油残渣利用の拡大が図られ、地域農産物がさらなる有効利用されるための道が提供できた。以上2つの植物素材を用い、食品機能成分を実際に摂取した際の機能発現を担保するための新たな知見を与えることができた。これらの知見により、食品機能成分の付加価値を高め、食を通じた生活習慣予防による我々の健康な社会生活の構築の一助になるものと考えられる。