

学位論文審査の結果の要旨

氏名	狩野 俊輔
審査委員	主査 田村 啓敏 副査 川村 理 副査 松尾 達博 副査 受田 浩之 副査 岸田 太郎

論文名 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関する研究

審査の結果の要旨

食は生きるための栄養源として、また、楽しみを満たす手段として、人は食習慣や好みも含め多種多様なものを摂取し、生命を維持している。その食には健康を向上し、疾病を予防する第三次機能があることから、現在では、特定保健用食品の認定制度の他、機能性表示食品の届出制度がスタートしている。

第1章では、上述の背景のもと、機能性の高い食品の有効成分の探索が進んでいることを紹介している。また、その機能が体内で発揮されるためには、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、食材中の機能成分の体内代謝を含む体内動態を解明する必要がある、本論文では、食品中の機能成分のラットへの1) 静脈内投与と経口投与実験から、循環血中の機能成分及びその代謝物の血中濃度を調べ、吸収と代謝、特に肝代謝について明らかにする。次に2) 経口投与後の門脈採血から、詳細な消化管吸収過程を明らかにし、3) 静脈内投与及び経口投与後の尿回収実験及び胆汁回収実験から、排泄形態を明確にする計画を立案した。これらの実験の多くは、人試験では不可能である。そこで、健常なラットを使ったカテーテル法を確立し、はじめて詳細な検討を可能とした。具体的な内容は、第2章と第3章に記述している。

第2章では、コリアンダーからRaji細胞変形抑制活性を有する(E)-2-alkenal類のうちC<sub>12</sub>化合物である(E)-2-dodecenalに的を絞り、ラットにおける吸収と体内動態について検討を行った。その結果、(E)-2-dodecenalは静脈内投与後、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%未満であることから、(E)-2-dodecenalは投与後3時間ではほとんど排泄されず、体内に蓄積されると考えられた。また、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たことから、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可能性が示唆された。また、(E)-2-dodecenalの経口投与試験では門脈血中において(E)-2-dodecenal及

びその代謝物は確認されなかった。しかし、胆汁の90%メタノール水溶液画分には、胆汁色素とは異なる3つのピークが検出されている。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に由来する代謝物だと考えている。

(*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とから、少量ながら、肺胞を通じ(*E*)-2-dodecenal は呼気と血管の間を行き来する可能性が示唆された。以上の結果から、Raji細胞変形抑制活性を有する(*E*)-2-dodecenalの吸収代謝実験から、肺がん治療につながる新たなアプローチを提供できた。

第3章ではオリーブ含有機能成分の内、代表的な機能性ポリフェノールである3,4-DHPEA-EDA (oleuropein aglycone), hydroxytyrosol及びoleuropeinのラットにおける体内動態を明らかにした。オリーブポリフェノールのうち、特に3,4-DHPEA-EDAには、抗アレルギー、抗発がんプロモータ活性があることが明らかになってきたので、本実験では、オリーブの主要なポリフェノール成分である3,4-DHPEA-EDA, hydroxytyrosol (HT) 及びOleuropein (Ole)の3つの成分をラットに経口投与後、4時間まで、それら物質及びその代謝物の各種部位での存在量を明らかにした。門脈血中濃度曲線面積(AUC)を投与量で割り、3つの成分の消化管からの吸収量を比較したところ、3,4-DHPEA-EDA : HT : Oleは13.5 : 30 : 1となり、HT>3,4-DHPEA-EDA>Oleの順に血中に存在することが明らかになった。また、3,4-DHPEA-EDA、HT、Ole及びそれら代謝物の総排泄量を経口投与量で割った値から排泄しやすさを比較した。その結果、3,4-DHPEA-EDA : HT : Oleは12.9 : 133.4 : 1となり、HT>3,4-DHPEA-EDA>Oleの順に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、徐々にHT、HVAOH及びHVAといった代謝物として放出され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と3,4-DHPEA-EDAが直接COMTによってメチル化され3-methoxy-4-hydroxyphenylethyl elenolate dialdehydeとなり、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3,4-DHPEA-EDAは生体内に長く留まり、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少ないうえ、体内ではほとんど代謝されず、胆汁を介して排泄され易いことから、Oleの生理機能は低いと考えられた。

以上の2つの研究結果から、コリアンダー香気成分である(*E*)-2-dodecenalでは、肺がん治療や予防への新しいアプローチを提供し、オリーブの3,4-DHPEA-EDAでは抗アレルギー、抗発がんプロモータ活性が確認されているので、オリーブオイルの搾油残渣の利用拡大が図れる道が提供できたと考えている。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。

学位論文の公開審査会は平成28年2月6日愛媛大学農学部で実施され、口頭発表と質疑応答が行なわれた。続いて学位論文審査委員会を開催して本論文の内容を審査した。その結果、全員一致して本論文が博士(農学)の学位を授与するに値するものと判定した。