

審査の結果の要旨

氏名 相澤 恭

本研究の目的は、難水溶性フラボノイドと糖転移フラボノイド（モノグルコシルルチン）を組み合わせたフラボノイド複合体を作製し、その機能性評価を行うことである。特にフラボノイド複合体によって、難水溶性フラボノイドが、培養細胞内に取り込まれる現象を確認し、また、フラボノイド複合体の放射線防護剤としての可能性を検討することを主目的とした。その結果、本研究で作製した難水溶性フラボノイドが異なる3種類のフラボノイド複合体すべてにおいて、培養細胞への難水溶性フラボノイドの取り込み現象を確認し、そのうち、ヘスペレチン/モノグルコシルルチン複合体が、最も放射線防護効果が高い結果となった。

第1章は、本研究の概略紹介である。放射線防護剤・増感剤の開発の歴史や主要な薬剤の紹介、続いて、本研究で検討を進めたフラボノイド複合体を構成するフラボノイドや糖転移フラボノイドについての解説や先行研究の紹介、最後に、糖転移フラボノイドの可溶化効果について、文献調査を含めた解説を行っている。

第2章では、本研究で検討した3種類のフラボノイド複合体（クエルセチン/モノグルコシルルチン複合体、ヘスペレチン/モノグルコシルルチン複合体、ナリンゲニン/モノグルコシルルチン複合体）をスプレードライヤ法により作製し、電子顕微鏡による粉体形状の観察や、HPLCによる分析手法の確立について記述している。

第3章は、第2章で作製した3種類のフラボノイド複合体について、水溶液濃度の時間変化測定やDPPHラジカル消去試験による抗酸化活性の測定などの機能性評価を行った。その結果、モノグルコシルルチンは、代表的な可溶化剤であるジメチルスルホキシド（DMSO）に比べ、クエルセチンの可溶化効果が高く、また、ヘスペレチン、ナリンゲニンについても、同様に可溶化効果を示した。また、DPPHラジカル消去試験において、クエルセチン/モノグルコシル

ルチン複合体、ヘスペレチン/モノグルコシルルチン複合体、ナリンゲニン/モノグルコシルルチン複合体の順番で、高い抗酸化力を示した。

第4章では、培養細胞を用いたフラボノイド複合体の細胞取り込み試験を実施し、フラボノイド複合体を用いた難水溶性フラボノイドの細胞内取り込み現象の確認をした。一方、モノグルコシルルチンについては、細胞内で検出できず、細胞への取り込みは確認できなかった。さらに、フラボノイド複合体の細胞毒性効果試験によって、細胞内に取り込まれた難水溶性フラボノイドの種類によって、細胞毒性に変化があることを確認した。

第5章では、放射線照射した培養細胞を用いてコロニーアッセイ試験を行い、フラボノイド複合体の放射線防護効果を確認した。その結果、ヘスペレチン/モノグルコシルルチン複合体、ナリンゲニン/モノグルコシルルチン複合体については、共に放射線防護効果を示した。特に、ヘスペレチン/モノグルコシルルチン複合体は、本研究で作製した3種類のフラボノイド複合体のうち、最も放射線防護効果が高かった。これらの結果は、モノグルコシルルチンと組み合わせる難水溶性フラボノイドの種類によって、放射線防護効果に差が出ることを示している。

第6章では、フラボノイドの酸化促進効果に着目して、フラボノイド複合体による細胞内 GSH 濃度への影響を確認した。その結果、クエルセチンおよびクエルセチン/モノグルコシルルチン複合体を添加した細胞のみに細胞内 GSH 濃度の低減が見られた。このことは、クエルセチンは、極めて高い抗酸化物質であるが、その反面、自らが酸化を受け、細胞内の様々な SH 基を持つ調整物質に結合し、その機能を抑制する効果（酸化促進効果）を持っていることを示しており、フラボノイド複合体に組み合わせる難水溶性フラボノイドの選択は、抗酸化（放射線防護）と酸化促進（細胞毒性）の両面を考慮した検討が必要であると考えられる。

第7章（最終章）では、本論文の結論と今後の課題についてまとめ、糖転移フラボノイドを用いたフラボノイド複合体の有用性や可能性について議論を行った。

以上のように、本論文は難水溶性フラボノイドと糖転移フラボノイド（モノグルコシルルチン）を組み合わせた新しい薬剤の提案とその応用に関する研究（放射線防護剤）について述べたものである。本論文で提案したフラボノイド

複合体は、安全性も高く、組み合わせるフラボノイドの種類により、多様な機能性を発揮することが出来る。本論文は、糖転移フラボノイドの新たな産業利用の可能性を引き出しただけでなく、医薬品開発や食品化学の分野において、非常に意義のある論文といえる。

よって本論文は、バイオエンジニアリング専攻での、博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。