

## 審査の結果の要旨

氏名 周英鈺

加齢や肥満は、慢性炎症を引き起こすことが明らかになっており、さらに慢性疾患の要因となることが知られている。 $\beta$ -elemene は、様々な食品素材に含まれ、抗腫瘍作用が報告されており、また、腫瘍と炎症に密接な関係があることが明らかになっている。以上を背景に、本論文は、 $\beta$ -elemene の抗炎症作用について、加齢マウスや肥満マウスモデルを用い免疫系や脳腸相関に着目して解明することを目的とし、序章と総合討論を合わせ 6 章からなる。

序章において、研究の背景と目的について述べた後、続く第 1 章では、 $\beta$ -elemene の加齢マウスへの作用を検討している。加齢マウスにおいて、 $\beta$ -elemene の経口投与による炎症性サイトカインの変化は見られなかった。一方で、腸管免疫系においては、樹状細胞 (DC) における抗炎症性サイトカインであるインターロイキン 10 (IL-10) および TGF- $\beta$  の発現が上昇し、炎症抑制機能を有する Foxp3<sup>+</sup>制御性 T 細胞の誘導が観察されている。これらの結果から、 $\beta$ -elemene の経口投与が腸管免疫系に作用し、炎症を抑制する可能性が示された。

第 2 章では、高脂肪食摂取マウスモデルを用いて、 $\beta$ -elemene の作用を検討している。まず、 $\beta$ -elemene を高脂肪食摂取マウスに経口投与することにより、脂肪組織における炎症性サイトカイン遺伝子発現が低下したことを明らかにしている。また脂肪組織、および腸管の腸間膜リンパ節、パイエル板において、Foxp3<sup>+</sup>制御性 T 細胞が誘導された。以上の結果より、 $\beta$ -elemene が腸管における制御性 T 細胞誘導を介して、脂肪組織において抗炎症効果を示すことが示唆された。さらに $\beta$ -elemene の腸管免疫系に対する作用を検討したところ、 $\beta$ -elemene が DC において、制御性 T 細胞誘導因子である、TGF- $\beta$ 、retinal dehydrogenase 2 (RALDH2)、integrin  $\alpha\beta$ 8 および IL-10 の発現を増強することを明らかにしている。以上本章では、 $\beta$ -elemene が腸管の DC に作用して制御性 T 細胞を誘導し、脂肪組織において抗炎症効果をもたらすことを示す結果が得られている。

第 3 章では、 $\beta$ -elemene のマクロファージに対する作用について検討している。RAW 246 細胞株を用いてシグナル伝達系に着目して解析し、炎症性刺激をもたらすリポ多糖 (LPS) による MAP kinase である p42 ERK、p46 JNK および p38 のリン酸化が、 $\beta$ -elemene によって抑制されることを明らかにしている。また、高脂肪食摂取マウスにおいて増加した炎

症性の M1 マクロファージが、 $\beta$ -elemene の経口投与により減少することが示されている。これらの結果から  $\beta$ -elemene がマクロファージの応答を調節していることが示されている。

第 4 章では、脳腸相関に着目して、 $\beta$ -elemene の作用について検討している。まず、 $\beta$ -elemene を経口投与した高脂肪食摂取マウスにおける前頭前皮質、海馬および視床下部の代謝産物を NMR により解析している。クラスター解析および主成分分析により、高脂肪食摂取による前頭前皮質および海馬における変化が  $\beta$ -elemene 投与により回復する可能性が示されている。また、腸内細菌解析を行ない、高脂肪食摂取による腸内細菌叢の変化が  $\beta$ -elemene の経口投与により回復することを示す結果が得られている。さらに、脳内代謝産物と腸内細菌の関係についてピアソン相関により解析し、腸内細菌叢、脳内代謝産物と脳機能の関係について考察している。

最後の総合討論では、本研究をまとめ、今後の展望を述べている。

以上、本論文は、 $\beta$ -elemene の抗炎症作用について、加齢、肥満、腸管免疫応答、マクロファージの制御および脳腸相関の観点から、解明を進めたもので、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。