

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 小久保 健

本論文は、食品素材の中でも特に遊離アミノ酸のオルニチン及び食用キノコのブナハリタケに着目し、両素材の新たな機能性としてそれぞれ抗疲労効果、Nrf2 活性化作用について機能性解析を実施した結果をまとめたものである。

現代人の多くが日常生活において身近に感じる疲労や、酸化ストレスに起因する各種疾患の改善において、食品の3次機能として「食」の寄与するところは大きい。また、昨今の機能性表示食品制度の施行により、機能性成分の科学的知見、特にメカニズム解明からヒトでの臨床試験まで一貫した知見の重要性が今後増すと考えられる。本論文では上記の食品成分が、疲労の軽減作用及び Nrf2 活性化を介した酸化ストレス抵抗性の向上作用を有する可能性を示し、さらに産業利用上の有効性や課題について述べている。本論文は4つの章からなる。

序論では、食品の新たな機能性を探索し、メカニズム解明からヒトでの臨床試験まで一貫した研究を実施することの意義について述べている。さらに本研究で論じるオルニチン及びブナハリタケについてこれまでの知見や食品としての安全性に関する情報を総括し、次章以降の導入の役割を果たしている。

第1章では、シジミに多く含まれる遊離アミノ酸のオルニチンについて、マウスへの経口投与によりグルコースアラニンサイクルが亢進することを示している。さらに、オルニチンの既知の作用であるタンパク質合成促進作用が、mTOR シグナルの活性化を介して生じていることを mTOR 下流因子のリン酸化亢進により示している。これらの結果から、オルニチンに広く知られている尿素回路の活性化以外の生体内での作用を明らかにしている。

上記に加え、アルコールへの耐性が弱い方を対象に、オルニチン単回摂取がアルコール性疲労に与える影響をヒトで評価した結果、アルコール摂取翌朝の疲労や睡眠の体感及び唾液中コルチゾールがオルニチン摂取により有意に改善したことを確認している。次に、軽度の疲労を感じている被験者を対象に、オルニチンの4週間の継続摂取が疲労に対して与える影響を評価した結果、睡眠や疲労の体感及び血中コルチゾール/DHEA-S 比がオルニチン摂取により改善したことを確認している。

以上の結果から、オルニチンは疲労の軽減作用を有する食品素材であることを示し、

ストレスフルな生活を送る現代人にとって有用な健康機能性食品素材となり得ると考察している。

第2章では、43種類のキノコの抽出液から PhaseII 酵素の代表的な1種である NQO1 誘導活性を指標にスクリーニングを行い、高い誘導活性を示した食用キノコとしてブナハリタケを見出している。次に、ブナハリタケ抽出液は、 H_2O_2 誘導酸化ストレスへの耐性能を細胞において向上させることを示している。また、マウスへのブナハリタケ抽出液の経口投与により、肝臓及び小腸上皮の PhaseII 酵素が誘導されることを確認している。さらに、Nrf2 結合領域である ARE のレポーターアッセイおよび Nrf2 ノックアウトマウスを用いた実験から、ブナハリタケ抽出液の PhaseII 誘導活性は Nrf2 活性化を介して生じていることを考察している。

ブナハリタケ抽出液を分離精製し NQO1 誘導活性を指標に活性成分の同定を行った結果、3 種の新規化合物 (4-(1-hydroxyethyl)-3-methyldihydrofuran-2(3H)-one, 1-(4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)ethyl acetate, 2-(5-ethyltetrahydrofuran-2-yl)acetic acid) を含む合計 11 化合物を同定し、化合物の活性の強さの比較を行っている。既知の Nrf2 活性化物質と比べて個々の化合物の活性は比較的弱いものの、ブナハリタケ全体としてキノコ類の中でも強い Nrf2 活性化作用を発揮していると考察している。

以上の結果から、ブナハリタケは同定した活性成分が作用することで Nrf2 を活性化させ、生体の酸化ストレスへの抵抗性を向上させる健康機能性食品素材として有用であると考察している。

第3章は総括であり、各章の結果を概観したうえで、本研究で明らかにしたオルニチンの抗疲労効果及びブナハリタケの Nrf2 活性化作用が、両素材の機能性研究において持つ意義について触れ、健康機能性食品としての有用性や今後の利用の可能性について改めて考察している。

以上、本研究は食品素材による疲労の軽減作用及び酸化ストレス抵抗性向上作用の可能性を示し、産業上の実効性を踏まえた上で今後の展望と課題を提示するものであり、学術上、応用上貢献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。