

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 小田 由里子

食習慣や生活習慣の変化及び長寿社会の実現により、生活習慣病やアレルギー、がんをはじめとする多くの疾患の発症率は増加の一途をたどっている。それに伴い、医療費も増大し続けており、疾患発症前の予防の重要性が強く指摘されている。本論文は、疾病予防食品の開発を目指し、糖の吸収阻害作用を有する伝承植物であるサラシア属植物(サラシア)を対象として、長期摂取による安全性確認と新規機能の探索、そして実際の使用を想定したヒト試験を行ったものであり、全五章で構成されている。

第一章では序論として、研究背景及びサラシアの既往研究について説明を行い、本研究を実施するに至った経緯を説明している。

第二章では、サラシアエキスの安全性確認を目的として、既往研究がなかったサラシアエキス粉末(*Salacia reticulata* エキス粉末)の亜慢性毒性試験を実施している。雌雄の SD ラットを対象とした 91 日間の強制経口反復投与試験において、ヒト摂取量の 100 倍量にあたる 400 mg/kg body weight/day でもサラシアエキス粉末投与に起因する変化が見られなかったことを確認した。また、尿検査、血液学的検査、解剖学的検査や病理組織学的検査においても毒性変化は見られなかった。以上の結果から、サラシアエキス粉末の無毒性量(No Observed Adverse Effect Level: NOAEL)は 400 mg/kg body weight/day(ヒト摂取量の 100 倍量)であると結論付けた。

第三章では、糖の吸収が行われる小腸粘膜におけるサラシアエキス粉末の作用解明を目的として、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析を実施した。また、腸内環境への作用も同時に明らかにするため、糞便中の腸内細菌叢のプロファイリング解析も行った。SD ラットに 20 mg/kg body weight/day のサラシアエキス粉末を投与した結果、サラシアエキス粉末は回腸粘膜において、免疫関連遺伝子、特に細胞性免疫関連遺伝子の発現を増加させることを明らかにした。また、腸内細菌叢の解析によって、サラシアエキス粉末投与により Firmicutes が減少し、Bacteroidetes が増加することが示された。これらの結果から、サラシアエキスは、腸内細菌叢に変化を与え、腸管免疫系に働きかける可能性を示した。

第四章では、サラシアエキス粉末のヒトに対する免疫機能への作用を確認するためのヒト介入試験を実施した。二重盲検並行群間比較法にて、50 歳から 60 歳の健常成人 30 名をサラシアエキス粉末投与

群(240 mg/day)とプラセボ投与群に分け、4 週間の摂取試験を行った。侵襲性の低い血液と糞便を評価サンプルとした。血液については生化学検査、末梢血の遺伝子発現解析、各種免疫細胞数測定、単核球の免疫学的分析及びサイトカイン産生量測定を行った。糞便については腸内細菌叢の変化を検討した。末梢血の遺伝子発現解析によって、ラットと同様に免疫関連遺伝子、特に細胞性免疫に関わる遺伝子(Interferon signaling 関連遺伝子)の発現増加と Interferon signaling 以外の炎症関連遺伝子の発現減少を確認した。血中リンパ球の免疫学的指標の評価では、病原菌感染時の生体防御に作用する T 細胞増殖係数の増加や、加齢とともに低下する CD4⁺ naïve T 細胞数の増加傾向が示された。単核球を用いた評価では炎症を誘導する IL-6 産生量の減少傾向などが示された。このように、表現型としても免疫亢進作用及び炎症抑制作用を明らかにした。また、腸内細菌叢解析では、*Bifidobacterium* の増加及び *Clostridiaceae* の減少が確認でき、サラシアエキス粉末がヒトに対しても腸内細菌叢を顕著に変化させることが確認された。これらの結果から、サラシアエキス粉末はヒトにおいても、腸内細菌叢コントロールを通じて、加齢に伴い低下する免疫機能を調節し、生体防御機能を高める可能性を示した。

第五章では、本論文に用いた評価系と複合成分であるサラシアエキス粉末の作用機序についての考察を行い、食品による疾病予防の可能性と今後の展望を述べ、本研究の総括を行っている。

以上、本論文は、サラシア属植物エキスの安全性確認を行うとともに、疾病予防食品の開発に向けて、基礎から実際の利用を見据えた評価に至るまでの一貫した研究をまとめており、今後の機能性食品研究に学術上応用上寄与するところは少なくない。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。