

学 位 論 文 要 旨	
氏 名	易 書 瀚
題 目	咀嚼嗜好品である檳榔子の機能性と安全性に関する研究 Study on the functionality and safety of areca nut ( <i>Areca catechu</i> L.), a chewing food
<p>檳榔子 (<i>Areca catechu</i> L.) は東南アジアに広く栽培されている熱帯植物の実であり、古くから嗜好品として日常的に咀嚼する食品である。その咀嚼による口腔がん誘発の可能性と指摘され、檳榔子の安全性については議論がなされてきた。これまでの研究により、檳榔子にはポリフェノールとアルカロイドという異なる化合物が含まれている。本研究では、檳榔子総抽出物、檳榔子ポリフェノールおよび檳榔子の代表的アルカロイドであるアレコリンを調製し、<i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> の実験を介して檳榔子の機能性と安全性を明らかにすることを目的とした。</p> <p>まず、リポポリサッカライド (LPS) で刺激した RAW264.7 細胞において、檳榔子ポリフェノールの抗酸化活性を探索した。その結果、檳榔子ポリフェノールは LPS 刺激に誘導された活性酸素種レベルを低下させ、抗酸化に関与する転写因子である Nrf2 および酵素 HO-1 の発現を増強した。RNA-seq 解析の結果、檳榔子ポリフェノールは 160 µg/mL でがん経路、320 µg/mL で炎症経路およびウイルス感染経路に関連する遺伝子の転写を低下させた。以上のことから、檳榔子ポリフェノールは Nrf2/HO-1 抗酸化経路を活性化して、LPS により誘発される活性酸素の発生を抑制することが示された。</p> <p>次に、西洋食 (WD) により誘発された脂質異常症のマウスモデルを用いて、檳榔子総抽出物、檳榔子ポリフェノールおよびアレコリンの効果及び作用機構を解析した。その結果、檳榔子ポリフェノールは WD による体重、肝臓重量、精巣上体脂肪、肝臓総脂質を有意に減少させた。血清バイオマーカーでは、檳榔子ポリフェノールが WD により増加した総コレステロールと非高密度リポタンパク質 (non-HDL) を改善した。さらに、脂質代謝に関する細胞内シグナル伝達経路を解析した結果、ステロール調節要素結合タンパク質 2 (SREBP2) および 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルドコエンザイム A 還元酵素 (HMGCR) の発現が檳榔子ポリフェノールによって著しく低下された。腸内細菌叢解析により、檳榔子ポリフェノールは「善玉」細菌である <i>Akkermansias</i> の相対量を増加させ、病原性細菌である <i>Ruminococcus</i> を減少させたが、アレコリンは檳榔子ポリフェノールと逆の結果を示した。以上のことから、檳榔子ポリフェノールは、腸内細菌叢の善玉菌の相対量を増加させ、SREBP2 および HMGCR の発現を低下させることにより、WD 誘発脂質異常症を改善する一方、アレコリンはこの改善能を阻害することが示された。</p> <p>以上の結果、檳榔子ポリフェノールは、Nrf2/HO-1 シグナル伝達経路を活性化し、抗酸化作用および抗炎症作用をもたらすことを明らかにした。また、西洋食による脂質異常症を抑制し、腸内細菌叢の乱れも改善した。一方、アルカロイドであるアレコリンは、これらの改善能を阻害した。これらの結果は、檳榔子ポリフェノールとアレコリンの機能性と安全性についての新たな知見を提供すると共に、檳榔子のより機能的で安全な使用に科学的な根拠を提示するものである。</p>	