

学位論文審査結果の要旨	
学位申請者 氏 名	易 書瀚 (YI Shuhan)
審査委員	主査 鹿児島大学 教授 侯 徳興
	副査 鹿児島大学 准教授 池永 誠
	副査 佐賀大学 教授 永尾 晃治
	副査 鹿児島大学 教授 小松 正治
	副査 鹿児島大学 助教 坂尾 こず枝
審査協力者	
題 目	Study on the functionality and safety of areca nut (<i>Areca catechu</i> L.), a chewing food (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)
<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ナッツ類植物であり、古くから伝統的な医薬品として使用されてきたと共に、嗜好品として日常的に咀嚼する食品でもある。その咀嚼による口腔がん誘発の可能性があることから、檳榔子の安全性については議論がなされてきた。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活性を有する化合物が含まれており、それぞれの生理活性については不明点が多い。本研究では、檳榔子から総抽出物、ポリフェノールおよび代表的アルカロイドであるアレコリンを調製し、培養細胞および実験動物を用い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、細菌リポ多糖 (LPS) で刺激した RAW264.7 細胞を用いて、檳榔子ポリフェノールの抗酸化活性を網羅的な RNA 配列解析手法 (RNA-seq) で調査した。その結果、檳榔子ポリフェノールは LPS で産生された細胞内活性酸素種を低下させた一方、抗酸化に関与する転写因子である Nrf2 および酵素 HO-1 の発現を増強させた。細胞の RNA-seq を解析した結果、檳榔子ポリフェノールは、がん</p>	

誘発経路、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。さらに、細胞内シグナル伝達経路を解析した結果、これらの遺伝子の発現は分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ (MAPK) 経路によって制御されており、加えて檳榔子ポリフェノールは LPS で活性化された MAPK シグナル伝達経路を抑制していた。以上のことから、檳榔子ポリフェノールは MAPK 経路を阻害し、Nrf2/HO-1 抗酸化経路を活性化して LPS で誘発された細胞内活性酸素種を抑制させたことが明らかになった。

次に、西洋食で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にかかるそれぞれ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、西洋食で増加した体重、肝臓重量、精巢上体脂肪および肝臓総脂質を有意に低減させた。また、血清バイオマーカーでは、檳榔子ポリフェノールが西洋食で増加した総コレステロールと非高密度リポタンパク質を改善した。そこで、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、檳榔子ポリフェノールはコレステロール代謝に関する転写因子 SREBP2 および合成酵素 HMGCR の発現を著しく低下させた。さらに、腸内細菌の菌叢を解析したところ、檳榔子ポリフェノールは「善玉」細菌である *Akkermansias* の相対量を増加させ、病原性細菌である *Ruminococcus* の相対量を減少させた。他方、檳榔子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、コレステロール代謝に関する転写因子 SREBP2 および合成酵素 HMGCR の発現を低下させたことにより、西洋食誘発脂質異常症を改善した。他方、アレコリン成分はこの改善効果を阻害した。

総じてまとめると、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て、抗酸化作用および抗炎症作用をもたらすと同時に、西洋食で乱れた腸内細菌叢を改善し、コレステロール代謝に関する転写因子 SREBP2 および合成酵素 HMGCR の発現を低下させ、肥満や脂質異常症を抑制した。一方、檳榔子のアレコリンは、檳榔子ポリフェノールと異なり、これらの改善効果を阻害した。これらの研究結果は、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新たな知見を提供すると共に、檳榔子の機能的かつ安全な使用に科学的な根拠を提示するものである。よって、本研究は博士（農学）の学位論文として十分に価値のあるものと判定した。