

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 理 学 ）	氏名	小 川 貴 裕
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Studies on the antioxidant effects of aged garlic extract (AGE) using a model organism <i>Caenorhabditis elegans</i></p> <p>（モデル生物・線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> を用いた熟成ニンニク抽出液（aged garlic extract : AGE）の抗酸化作用解明研究）</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 准教授 水 沼 正 樹</p> <p>審査委員 教 授 山 田 隆</p> <p>審査委員 教 授 加 藤 純 一</p> <p>審査委員 教 授 河 本 正 次</p> <p>審査委員 客員教授 平 田 大</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>本論文では、熟成ニンニク抽出液成分による酸化ストレス抵抗性や寿命制御機構について、ヒトのモデル系として多細胞真核生物である線虫を用いて、本系に関わる主要因子を同定し、その機構を解析することにより論じている。最近の研究により、寿命の制御には細胞外の環境や細胞内の代謝回転など細胞内外の様々な要因が関わるということが分子レベルで明らかになってきた。さらに食餌による寿命制御の分子メカニズムについても明らかになりつつある。本論文では、食餌の中でも熟成ニンニク抽出液成分による寿命制御に注目した。</p> <p>諸言では、まず、本論文で使用した熟成ニンニク抽出液（aged garlic extract :以下 AGE）の成分、硫化アリルアミノ酸類（<i>S</i>-アリルシステイン（SAC）、<i>S</i>-アリルメルカプトシステイン（SAMC）など）の生理活性について概説している。熟成ニンニク抽出液の効果は <i>in vitro</i> で盛んに解析されているが、<i>in vivo</i> における作用機序については不明な点が多いことが述べられている。続いて、線虫（<i>C. elegans</i>）をモデル系に寿命解析する利点や個体レベルにおける熟成ニンニク抽出液の効果調べることの意義について説明している。</p> <p>第1章では、SAC、SAMC が線虫の寿命および酸化ストレス応答経路に及ぼす影響について論じている。線虫に SAC、SAMC を食餌させ、寿命に対する影響を調べた。その結果、SAC または SAMC 投与群では、平均生存日数が約 15～20%延長した。次に、SAC および SAMC の酸化ストレス（250 <math>\mu</math>M Juglone、2 hr）および熱ストレス（35°C、7 hr）に対する</p>			

生存率および細胞内の活性酸素種の蓄積量への影響を調べた。その結果、SAC、SAMCは有意な生存率の上昇と、活性酸素種の蓄積の低下をもたらした。次に、線虫において寿命、酸化ストレス応答などの中心的役割を担うSKN-1転写因子への関与について調べた。その結果、SAC、SAMCは、SKN-1標的遺伝子の発現の活性化に関与した。また、SAC、SAMCは*skn-1*欠損株の寿命を延長しないことから、これらの化合物がSKN-1を介して寿命延長などの効果をもたらすと考えられた。さらに解析を進めた結果、SAC、SAMCは、SKN-1の一部のアイソタイプの細胞内タンパク質量を増加させた。以上、SKN-1タンパク質量を調節することで、酸化ストレス耐性の獲得や寿命の延長に寄与すると考えられた。

第2章では、ニンニクおよびAGEに含まれる様々な硫黄含有化合物を用いて、化合物の構造と線虫の抗酸化遺伝子(*gst-4*)の発現との相関について論じている。AGEにはSACやSAMC以外にも様々な硫黄化合物が含まれており、*S*-メチルシステインや*S*-1-プロペニルシステインなどいくつかの化合物は、抗酸化作用を有することが報告されている。そこで、ニンニクおよびAGE由来の23種の硫黄含有化合物について、SKN-1の標的遺伝子の一つ*gst-4*に着目し、*gst-4p::GFP*レポーター遺伝子の発現を指標として、酸化ストレス応答の評価を行った。その結果、調べた化合物のうち硫化アリル基を有する化合物(SAC、SAMCなど5化合物)のみが有意にレポーター遺伝子の発現を誘導した。また、化合物中のジスルフィド結合の数とレポーター遺伝子の発現量が相関することを見出した。さらに、硫化アリル基の硫黄原子が活性に必須であること、硫化アリル基近傍の構造も活性に寄与することを明らかにした。

以上、本研究による解析から、AGEに特徴的な硫化アリルアミノ酸であるSACとSAMCの抗酸化作用の作用機序が明らかとなった。特に、SACとSAMCが、酸化ストレス応答の中心的役割を担うSKN-1経路を活性化させることで、線虫の寿命延長ならびに酸化ストレス耐性の向上をもたらすことを明らかにした。さらに、ニンニクに含まれる多様な硫黄化合物のうち、硫化アリル化合物が特異的にSKN-1経路の活性化に寄与する可能性を見出した。これらの結果は、SACとSAMCがこれまでに報告されているAGEの抗酸化作用の活性成分であることを裏付けるものであり、今後、酸化ストレスに起因する様々な病態を改善する医薬品の開発に有用な知見を与えるものと考えられる。

以上より、本論文の著者は、博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと判断する。