

# 論文の要旨

氏名 本田 真一

論文題目 Studies on mode of action of plant extracts based on nutrigenomics  
(ニュートリゲノミクス解析による植物抽出物の作用機序に関する研究)

## 【緒言】

肥満、糖尿病（高血糖）、痛風（高尿酸血症）等の生活習慣病は、罹患率の高さや医療費増大のために、世界的に深刻な問題となっている。これらの疾病に対する対策が検討されているが、予防医学の観点から機能性食品素材が期待されている。とりわけ、安全性の高さから食経験のある植物より調製した抽出物が注目されている。また、植物抽出物の効果を明確にすることだけでなく、その作用機序を明確にすることが課題となっている。医薬品と異なり、植物抽出物を含む多くの食品素材は、多数の成分の混合物である。食品素材に含まれる各成分の生体に及ぼす効果は弱く、それぞれの相乗効果によって効果を発揮している。従って、多成分系の作用機序を明確にするにあたり、含有する単一の成分に関する検討だけでは、不十分である。これらのことから、食品素材中に含まれる各成分による効果を網羅的に評価することができるニュートリゲノミクスが注目されている。ニュートリゲノミクスは、遺伝子発現への影響を網羅的に評価する手法であり、新規機能、作用機序、安全性に関して重要な知見をもたらしたケースが報告されている。そこで、私は、ニュートリゲノミクス解析に基づく、食品成分の作用機序の解明を試みた。具体的には、本研究では、第1章として、ウコンオレオレジンの血糖値上昇抑制及び腹腔内脂肪蓄積抑制効果に関する作用機序を、また、第2章として、菊花抽出物の尿酸値上昇抑制効果に関する作用機序について、それぞれ研究を展開した。

## 【第1章 ウコンオレオレジン摂取による糖・脂質代謝に対する効果及びニュートリゲノミクス解析による作用機序の解明】

ウコン (*Curcuma longa* L.) は古くから食品、香辛料、生薬、着色料として利用されている植物である。これまでに、ウコン抽出物であるウコンオレオレジンの主要成分であるクルクミノイド及び精油成分が、肥満糖尿病モデルマウス (KK-A<sup>y</sup>マウス) において血糖値上昇抑制効果を示す事が見出されている。本研究では、ウコンオレオレジンの血糖値上昇抑制及び腹腔内脂肪蓄積抑制効果、並びにそれらのメカニズムを明らかにすることを目的に、ウコンオレオレジン粉末 (以下、TOP と記載) を調製し、KK-A<sup>y</sup>マウスへの TOP 投与による効果確認及びニュートリゲノミクス解析を実

施した。さらに、構成成分であるクルクミノイド及び精油成分のウコンオレオレジンによる効果に対する寄与について検討した結果、以下の知見を得た。

- ① TOP は血糖値上昇及び腹腔内脂肪蓄積を抑制する KK-A<sup>y</sup> マウスに TOP (0% (コントロール)、1%、2%)、クルクミノイド、精油成分を含む高脂肪・高糖分食を 4 週間自由摂取させた。クルクミノイド及び精油成分の量は、1%TOP に含有する量と一致させた。結果、TOP、クルクミノイド並びに精油成分群にて血糖値上昇抑制効果を認め、さらに TOP 及び精油成分群にて腹腔内脂肪（腸間膜周囲脂肪、腎臓周囲脂肪）の蓄積抑制効果を認めた
- ② TOP は糖・脂質代謝に関わる遺伝子発現を調節することで効果を発揮する コントロール群と 1%TOP 群において、糖・脂質代謝を担う主要臓器である肝臓の遺伝子発現変動を DNA マイクロアレイにて評価した。結果、TOP 摂取によって、糖新生関連遺伝子群の発現低下、解糖系及び脂質代謝系遺伝子群の発現上昇を認めた。これらの遺伝子発現変動が、TOP 摂取による血糖値上昇抑制効果および腹腔内脂肪蓄積抑制効果の作用機序であると考えられた。
- ③ TOP による糖代謝調節はクルクミノイドが制御し、脂質代謝調節はクルクミノイドと精油成分が相乗的に制御する TOP 摂取の効果に対するクルクミノイド及び精油成分の寄与を明らかにするために、DNA マイクロアレイにて TOP 摂取による発現変動を認めた G6pc (糖新生)、Gck (解糖)、Acox1 (β酸化)、Ehhadh (β酸化) について、コントロール、1%TOP、クルクミノイド、精油成分群の肝臓での遺伝子発現を定量的 Real-time PCR にて確認した。その結果、クルクミノイドが TOP 摂取によって発現変動する解糖系遺伝子を制御し、クルクミノイドと精油成分が TOP 摂取によって発現変動するβ酸化関連遺伝子の制御に相乗的に働く事が判明した。

以上より、ニュートリゲノミクス解析に基づき、クルクミノイドと精油成分が相乗的に作用することで、ウコンオレオレジンが糖及び脂質代謝関連遺伝子を調節し、血糖値上昇抑制及び腹腔内脂肪蓄積抑制効果を発揮することが示され、ウコンオレオレジンの摂取は、クルクミノイド、精油成分単独よりも効果的であることが示された。

## 【第 2 章 菊花オイル摂取による尿酸値に対する効果及びニュートリゲノミクス解析による作用機序の解明】

菊 (*Chrysanthemum morifolium* R.) の花は、古くから食用、薬用、観賞用として使用されている。高尿酸血症に対して効果を発揮する機能性食品素材を開発するにあたり、植物抽出物を対象とし、*in vitro* における尿酸産生酵素（キサンチンオキシダーゼ）の阻害活性を評価したところ、菊花抽出物に強いキサンチンオキシダーゼ阻害活性を見出した。この *in vitro* 評価の結果を受け、本研究では、菊花抽出物の尿酸値上昇抑制効果及びそのメカニズムを明らかにすることを目的に、菊花抽出物含有オイル（以下、CFO と記載）を調整し、食餌性高尿酸血症モデルラットに対する CFO 投与による効果確認、並びにニュートリゲノミクス解析を実施し、以下の知見を得た。

- ① CFO は尿酸値上昇を抑制する ラットに高尿酸血症誘導食を自由摂取させつつ、CFO (0 mg/kg (コントロール)、500 mg/kg、1,000 mg/kg) を7日間経口投与 (1日1回) した。一方、通常食群のラットには通常飼料を7日間自由摂取させた。その結果、通常食群と比較してコントロール群に有意な尿酸値の上昇を認め、高尿酸血症の発症を確認した。一方、高尿酸血症誘導食に加え CFO を投与した群の尿酸値は、コントロール群と比較して有意に低値を示し、CFO が尿酸値上昇を抑制する事が示された。
- ② CFO はキサンチンオキシダーゼを阻害し、尿酸の産生を抑制する 体内の尿酸の量 (尿酸値) は、尿酸産生酵素 (キサンチンオキシダーゼ) による尿酸産生と、主に腎臓からの尿酸排泄のバランスによって決定されている。このため、CFO 投与による尿酸値上昇抑制効果のメカニズムを明らかにするために、肝臓におけるキサンチンオキシダーゼ活性に対する CFO の効果を確認した。その結果、コントロール群と比較して、CFO を投与した群の肝臓のキサンチンオキシダーゼ活性は有意に低値を示し、CFO が尿酸産生を抑制する事が示された。
- ③ CFO は尿酸トランスポーターの発現を調節し、尿酸の排泄を促進する 腎臓からの尿酸排泄への CFO 投与の影響を確認するために、各群の尿中尿酸値を測定した。その結果、コントロール群と比較して、CFO 投与群にて、尿中尿酸値の有意な上昇を確認した。また、この作用機序を明らかにするために、通常食群、コントロール群、CFO (1,000 mg/kg) 群の腎臓の遺伝子発現を DNA マイクロアレイにて評価した。その結果、CFO 投与によって尿細管細胞から尿へ尿酸を排泄するトランスポーター (*Abcg2*, *Slc17a1*) の遺伝子発現上昇を認めた。従って、CFO は、尿酸を排泄するトランスポーターの遺伝子発現増強によって、尿酸排泄を促進する事が示唆された。

以上の結果より、ニュートリゲノミクス解析を含む作用機序解析により、菊花抽出物が尿酸産生を抑制し、尿酸排泄を促進することで尿酸値の上昇を抑制することが示された。