

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 学 術 )	氏名	柴田 紗知
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
老齡疾患に対する食品・栄養成分の予防効果と作用機構の解明			
論文審査担当者			
主 査	教授	村上	かおり
審査委員	教授	上田	毅
審査委員	教授	竹下	俊治
審査委員	准教授	松原	主典
〔論文審査の要旨〕			
<p>超高齢社会となり、高齢者の生活の質を維持することに加え、増大し続けている社会保障費の抑制が大きな社会的課題になっている。これらの課題を解決するには、高齢者の健康寿命の延伸が重要である。本研究は、加齢に伴い発症する疾病のリスクを下げる可能性のある食品機能成分や栄養成分を見出し、その作用機構を解明すると共に高齢者の健康寿命延伸への応用について検討したものである。</p> <p>論文は、序章・第1章・第2章・第3章・終章の5章からなる。序章では、研究の背景である超高齢社会の課題について概説している。特に、高齢者の健康寿命に影響を与える認知症（神経変性疾患）・ロコモティブシンドローム（運動器症候群）・メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）を予防することの重要性について説明している。また、これらの疾患は若年期からの食生活や運動習慣といった生活習慣が影響することから、生涯教育の果たす役割の重要性についても概観している。</p> <p>第1章では、ハーブの一種であるローズマリー(<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)に含まれる機能成分、カルノシン酸の効果について検討を進め、その成果をまとめた。その中で、カルノシン酸が神経モデル細胞で示す細胞保護効果の作用機構について分子レベルで解明した。これまでに細胞内情報伝達系タンパク質のリン酸化促進作用やオートファジー活性化作用を明らかにしているが、さらに新規作用機構について検討を加え、転写因子 forkhead box O3a (FoxO3a) の活性化作用を明らかにした。FoxO3a の活性化は細胞保護作用だけでなく寿命にも関わることから、カルノシン酸の新規機能として興味深い成果である。カルノシン酸の経口摂取による有効性についても、老化促進マウスを用いた長期投与実験により検討した。その結果、カルノシン酸摂取による FoxO3a の活性化による抗酸化酵素 superoxide dismutase 2 (SOD2) の誘導による肝臓保護効果や腎機能保護効果を確認した。従って、カルノシン酸の摂取は、加齢に伴う各種臓器の機能低下に対して、FoxO3a を介する SOD2 活性化などにより予防的に働くことを示した。また、カルノシン酸と他の食品機能成分による相加・相乗効果についても検討を進め、行動科学試験ではカルノシン酸との併用による脳機能保護効果が示された。運動器保護効果として、軟骨細胞への影響を検討した結果、カルノシン酸は変形性膝関節症を予防する可能性が示唆されたが、長期</p>			

投与した老化促進マウスの膝の組織化学解析では明確な有効性は確認できなかった。

第2章では、1章で検討したカルノシン酸と化学構造が類似しているピシフェリン酸の新規生理活性について検討した。ピシフェリン酸とカルノシン酸の構造上の違いは、11番目の炭素への水酸基の結合の有無だけである。カルノシン酸と生理活性を比較するため、カルノシン酸が有する血管新生抑制作用とリンパ管新生抑制作用について、*ex vivo* モデルと *in vitro* モデルで検討した。その結果、ピシフェリン酸もカルノシン酸と同様に血管新生抑制作用とリンパ管新生抑制作用を持つことを明らかにした。カルノシン酸が示す転写因子 FoxO3a 活性化作用についても検討した結果、ピシフェリン酸の FoxO3a 活性化作用はカルノシン酸に比べ弱いものであった。従って、ピシフェリン酸はカルノシン酸と同じ生理活性を示すものの、分子レベルでは作用機構が異なることが示された。さらに、ピシフェリン酸の運動器保護効果の可能性について、軟骨細胞での変形性膝関節症関連遺伝子発現への影響を検討した結果、有効に働く可能性が示された。

第3章では、ブロッコリースプラウトなどに多く含まれるスルフォラファンの脳神経細胞保護効果と運動器保護効果、そして少量エタノールの運動器保護効果について検討した。スルフォラファンはカルノシン酸と同様に、nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf-2) 系を活性化し生体の酸化ストレス耐性能を高める効果が知られているが、新たに FoxO3a 活性化作用も細胞保護に関与していることを明らかにした。また、軟骨細胞と滑膜細胞を用いて、Nrf-2 系だけでなくオートファジーの活性化を介する保護効果も明らかにした。エタノールは、大量摂取による肝臓疾患や脳萎縮の問題がある一方で、適量摂取による各種疾病の罹患率や死亡率の低下が知られている。また、適度な飲酒習慣がある人は認知症のリスクが低いという報告や、整形外科を受診した患者で飲酒習慣がある人は症状が軽いという報告がある。そこで、少量エタノールによる軟骨細胞における変形性膝関節症関連遺伝子発現への影響について検討した結果、関連遺伝子の発現を抑制することが確認された。更に、1%及び2%エタノールを老化促進マウスに投与し、膝関節への影響を検討した。その結果、少量エタノールの摂取が変形性膝関節症の進行を遅らせることが示された。また、その作用機構として筋肉への影響も示された。

終章では、第1章から3章までの研究成果を踏まえ、今後の研究の展望について述べると共に、超高齢社会に対応した生涯教育について考察した。その中で、若年期からの食生活や運動習慣が人生後半での健康に影響を及ぼすことを認識させる教育の重要性に加え、科学的根拠に基づく食生活を取り入れることが健康寿命の延伸につながるとしている。

本研究の成果は、加齢に伴い発症する疾病に対し予防効果の可能性のある食品・栄養成分を明らかにすると共に、その作用機構を解明し、関連する研究をさらに発展させる基盤を確立したものである。その成果は、2編の審査付き原著論文（英文）として既に公開済みである。また、国際学会でも2件発表済みである。そして、他の成果についても投稿準備を進めている。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（学術）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。

平成 29年 2月 9日

