

論文審査の要旨
(Summary of Dissertation Evaluation)

博士の専攻分野の名称 (Major Field of Ph.D.)	博士 (学術) Ph.D.	氏名 (Candidate Name)	海野 美月
学位授与の要件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 (Title of Dissertation)			
食品機能成分の脳における新規抗炎症機序の解明			
論文審査担当者 (The Dissertation Committee)			
主 査 (Name of the Committee Chair)	教授	松原 主典	
審査委員 (Name of the Committee Member)	教授	村上 かおり	
審査委員 (Name of the Committee Member)	准教授	富永 美穂子	
審査委員 (Name of the Committee Member)	教授	鈴木 卓弥	
〔論文審査の要旨〕 (Summary of the Dissertation Evaluation)			
<p>本論文は、長寿社会において大きな課題となっている健康寿命の短縮につながる、加齢による脳機能低下に対して食生活から貢献することを目的としたものである。加齢に伴う脳機能の低下には、脳での炎症が深く関わっている。加齢による身体機能の低下は避けられないが、その進行を緩和するには、適切な栄養摂取や運動などの生活習慣が重要である。食生活においては、タンパク質やビタミンなどの栄養素だけでなく、摂取する食品の炎症性が注目されている。炎症誘導性の高い食品摂取量が少なく、抗炎症性の食品摂取量が多い食生活では、さまざまな疾病のリスクが低下することが示されている。そのため、食品の抗炎症効果とその作用機序を明らかにすることは重要である。本論文では、ハーブ由来の機能成分およびコリン化合物の脳機能保護効果に抗炎症効果が関与していることを示すとともに、その新たな作用機序を明らかにした。本論文の構成と概要は以下のとおりである。</p> <p>第1章では、まず老化研究に使われている老化促進モデルマウス SAMP8 (senescence-accelerated mice prone 8) の加齢に伴う経時的な脳の炎症状態の変化について、組織化学評価を行った。炎症の状態については、脳での炎症に関わるミクログリアの炎症状態について ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) スペック形成を指標に行った。ミクログリアの炎症性については形態的变化も指標の1つであるが、ASC スペック形成がアルツハイマー病によって増加することから炎症性ミクログリアの指標として有用である。SAMP8 において、加齢に伴い ASC スペックを含むミクログリアが増加することが確認された。また、神経新生に関連する DCX (doublecortin) および NPY (neuro peptide Y) 陽性細胞数も加齢に伴い減少することを明らかにした。次に、ローズマリー <i>Rosmarinus officinalis</i> L. の主要成分であるカルノシン酸 (CA) の経口摂取による抗炎症効果とその作用機序を明らかにするため、CA を長期摂取した SAMP8 の脳について解析を行った。その結果、ASC スペックを含むミクログリアの増加と NPY 陽性細胞の減少が抑制されていた。このことは、CA 摂取による脳機能保護に、ミクログリアの炎症性抑制および NPY 陽性細胞維持が関与していることを示している。さらに、CA を摂取した SAMP8 の脳では血液脳関門の損傷およびアミロイド形成タンパク質であるトランスサイレチンの沈着も抑制されていた。これらの結果から、CA 摂取は加齢に伴うミクログリアの炎症性を抑制することにより、脳での炎症による損傷が軽減され脳</p>			

機能が維持されることが明らかとなった。

第2章では、SAMP8におけるコリン化合物の一種であるグリセロホスホコリン（GPC）の経口摂取による脳機能保護効果の作用機序について、第1章と同様の手法で検討を行った。その結果、GPCの摂取もASCを含む炎症性ミクログリアの増加を抑制し、神経新生に関わるDCX陽性細胞の減少を抑制することが明らかとなった。GPCは加齢に伴って減少する神経伝達物質アセチルコリンの合成に必要な物質として有用であると考えられているが、脳においてミクログリアに対して抗炎症的に作用することも脳機能維持に関与することが明らかとなった。

第3章では、近年急速に研究が進んでいる脳腸関連の観点から検討を行った。腸は脳よりも神経細胞数が多く、しかも脳と腸は神経系や血液成分を介して相互に作用していることが明らかとなっており、腸の状態が脳にも影響することが知られている。まず、CAおよびGPCについてSAMP8を用いて検討を行った。脳機能保護効果を示すCAおよびGPCの摂取がSAMP8の腸に対してIgA分泌や腸管内分泌細胞に明確な影響を与えていることは明らかにできなかった。また、両成分は体内に吸収され血液脳関門を通過して脳に到達することも知られており、脳腸関連の観点から有効性を示すには困難な側面もある。そこで、腸に留まり体内に吸収されない抗酸化微粒子を用いて、脳腸関連について検討した。その結果、この抗酸化微粒子の摂取によっても脳での炎症性ミクログリアが減少していた。このことは、腸での抗酸化効果により腸内環境が保護され脳機能も保護されることを示している。

本論文は、次の3点で高く評価できる。

1. 加齢に伴う脳機能低下に対して有効な食品機能成分であるCAおよびGPCは、加齢によって増加する炎症性ミクログリアの増加を抑制することによる抗炎症効果によって、脳機能保護効果を示すという作用機序を明らかにした。また、両成分は抗炎症効果を持つ食品機能成分として慢性炎症の抑制に有効である可能性を示した。
2. ミクログリアの炎症性を抑制することにより、神経新生の維持、アミロイド形成の抑制、さらには脳血管の保護につながり、これらも加齢による脳機能低下に対して有効に働く作用機序であることを明らかにした。
3. 脳腸関連の観点から、直接脳に到達しない機能成分でも、加齢に伴う腸内環境の変化を改善することによって脳での炎症が抑制され、脳機能保護効果が期待できることを明確に示した。

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。

令和 6年 2月 9日

備考 要旨は、A4版2枚（1,500字程度）以内とする。

(Note: The summary of the Dissertation should not exceed A4 size, 2 pages (about 500 words).)