

審査結果の要旨

論文題目「生活習慣病の進行と関連する修飾アミノ酸の生成を
制御する天然物の探索とその培養条件の検討」

学位申請者 富永 悠幹

本論文は、生活習慣病の進行と関連性が知られている終末糖化産物（AGEs: Advanced glycation end-products）の生成を制御する天然物の探索と同定を行ったものである。糖尿病や動脈硬化をはじめとする生活習慣病の発症・進展に伴って生体 AGEs の生成が促進されるが、それに伴って骨格タンパク質の変性や酵素の活性低下が進行することから、生活習慣病増悪の要因となる可能性があることが述べられている。これまでに AGEs の生成抑制化合物としてアミノグアニジン（AG）が報告されているが、生体で十分な効果が認められないことから開発は中止されているため、申請者は、(1) AG よりも効果が高く、かつ病態の発症前より摂取が可能な食品由来の AGEs 生成抑制化合物の探索および、(2) AGEs 生成抑制効果を有する天然物の生育時の光照射条件を変えて、活性成分の変動を評価している。発表内容について、以下に経過を報告する。

(1) 食品由来 AGEs 生成抑制化合物の探索：抗酸化並びに抗炎症効果が報告されている天然物 14 種からメタノールで粗抽出物を調製し、ribose と gelatin の反応系に添加して 7 日間反応させ、AGEs 構造である *N*^ε-(carboxymethyl)lysine (CML) 及び *N*^ω-(carboxymethyl)arginine (CMA) の生成抑制効果を Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) で評価している。その中で抑制効果の高かった *Drosera tokaiensis* (DT) から高速液体クロマトグラフィーで活性成分を単離し、得られた画分を核磁気共鳴で構造解析を行っている。その結果、CMA および CML の生成抑制化合物として Ellagic acid, Myricitrine, 3,3'-di-O-methylellagic acid 4'-glucoside, Quercimelin の同定がなされている。また、これら化合物による抑制効果は、メイラード反応の中間体であるグリオキサール由来の CMA 生成を抑制しなかったことから、AG とは異なり、抗酸化作用で抑制効果を示していると推定している。そして本研究結果は、*in vitro* による評価であるものの、既に Ellagic acid は、糖尿病ラットにおいて CML 蓄積改善効果等が報告されていることから DT についても生体で同様な効果が期待されると論じている。

(2) 光照射条件による活性成分の変動：培養時の光の波長変化などに伴って二次代謝産物の含量が変化することに着目し、上記 (1) の実験で高い AGEs 生成抑制効果を有することを見いだした DT の培養時、その照射光源を蛍光灯から波長の異なる数種の発光ダイオード (LED) に変更して AGEs 生成抑制効果と活性成分の含量変化を評価している。その結果、ellagic acid が LED 照射によって特異的に増加したのに対して Myricitrine、Quercimelin は減少することを見いだしている。また、赤色および青色光もしくは 3 色を複合させることで Myricitrine および Quercimelin の含量減少が抑制されることを確認している。したがって、蛍光灯から LED に変更して節電しても AGE 生成抑制効果の有意な変動は認められず、光の種類を複合させることで特定の二次代謝産物を増加させることが可能であると述べている。

本研究は DT が既存の AGEs 阻害剤である AG より有意に高い AGEs 生成抑制作用を有し、その活性成分を同定したものである。さらに、本研究成果の社会実装をめざし、LED を用いた経済的な設備で DT を培養しても AGEs 生成の抑制作用は維持されていることをはじめて明らかにした報告である。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。

したがって、学位申請者 富永 悠幹 氏は東海大学博士（農学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（理学）	山口 浩	農学部教授	（生物科学研究科生物科学専攻）
委員	薬学博士	小野 政輝	農学部教授	（生物科学研究科生物科学専攻）
委員	博士（工学）	米田 一成	農学部教授	（生物科学研究科生物科学専攻）
委員	博士（農学）	木下 英樹	農学部准教授	（生物科学研究科生物科学専攻）
委員	博士（医学）	永井 竜児	農学部教授	（生物科学研究科生物科学専攻）