

称号及び氏名 博士 (保健学) 小塚 美由記

学位授与の日付 令和3年3月31日

論文名 アロニアベリーに含まれる生活習慣病予防にかかわる酵素阻害物質の探索
Isolation and identification of enzyme inhibitors for prevention of lifestyle-related diseases from aronia juice

論文審査委員 主査 竹中 重雄
副査 乾 博
副査 神谷 重樹

学位論文の要旨

北海道の振興果樹であるアロニアは北米原産のバラ科に属する果実で、その果実(ベリー)にはポリフェノール、特にアントシアニン類やフラボノイド類が豊富に含まれていることが知られている。また、古くから様々な病気の治療効果があり、伝統的にネイティブアメリカンの薬として使われてきた。ヨーロッパ大陸へ渡った後はロシアや東欧諸国で盛んに栽培され、現在に至るまで主にジャムや果汁に加工されて食されてきた。近年、様々な健康機能を持つことが報告されており、ラジカル消去活性による抗酸化効果、フェノール化合物による抗突然変異誘発、アントシアニンによる肝保護、カドミウムの毒性と蓄積の減少、肝臓保護、軽度の高コレステロール血症の改善、抗糖尿病効果、結腸癌細胞の抑制など、さまざまな健康上の潜在的な効果が期待されている。この様にアロニアに含まれる様々な成分により、多くの健康効果が報告されているが、どの成分がどのようなメカニズムで健康効果を発揮しているかはほとんど明らかとなっていない。そこで本研究では生活習慣病予防にとって重要な血糖値や血中コレステロール値の上昇を抑制する効果に焦点を当て、その有効成分を同定することを目的として研究を行った。

アロニア果汁に含まれる DPP IV 阻害物質を同定した研究について述べた。DPP IV は、グルカゴン依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP) やグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) など、いわゆるインクレチンの N 末端領域を切断するペプチダーゼである。DPP IV によるインクレチンの不活性化は、インスリンの分泌を抑制する。逆相クロマトグラフィーなどのカラムクロマトグラフィーによりアロニア果汁を分離し、DPP IV 阻害活性を指標として阻害活性が最も高い分画を得た。この分画を質量分析計により測定したところ、シアニジン 3,5-ジグルコシドが DPP IV 阻害物質として同定された。実際 DPP IV は、シアニジンおよびシアニジン 3-グルコシドよりもシアニジン 3,5-ジグルコシドにより強く阻害された。これらの結果から、アロニア果汁に存在するシアニジン 3,5-ジグルコシドが DPP IV を阻害することが明らかとなり、シアニジン 3,5-ジグルコシドによる DPP IV 阻害がアロニア果汁の抗糖尿病効果を発揮するためのメカニズムの一つであることが示唆された。さらにこの結果は 2 型糖尿病モデルマウスに 28 日間、アロニア果汁を摂取させると病気の進行に伴う血糖値上昇が抑制され、小腸において DPP IV の阻害が起こることからも裏付けられた。

一方で高コレステロール血症は、心血管疾患の主な原因の 1 つであるアテローム性動脈硬化を引き起こす可能性がある。アロニアベリーの摂取により、血中 LDL コレステロール濃度の低下が報告されている。アロニア果汁中の高コレステロール血症抑制物質を

探索するために肝臓においてコレステロール合成経路で重要な役割を担う酵素である HMG-CoA レダクターゼの阻害物質の存在に着目し、研究を行った。アロニア果汁から HMG-CoA レダクターゼ阻害物質を抽出・同定するために逆相クロマトグラフィーにて分離し、酵素阻害活性を有する 2 画分を得た。これら 2 つの画分の LC-ESI-MS/MS/MS 分析および得られたアントシアニンの糖分析により、ペチュニジングリコシドアラビノシドおよびデルフィニジンアラビノシドのアロニア果汁中における HMG-CoA レダクターゼ阻害物質としての存在が強く示唆された。

以上の発見から、アロニア果汁中にはシアニジン 3,5-ジグルコシド、ペチュニジングリコシドアラビノシドおよびデルフィニジンアラビノシドが存在し、DPP IV や HMG-CoA レダクターゼを阻害することが明らかとなった。アロニアベリーやアロニア果汁摂取が 2 型糖尿病や高コレステロール血症の予防や治療につながり、その結果として生活習慣病予防に役立つことが期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は、北米原産のバラ科に属する果実で、北海道の振興果樹であるアロニアの果実(ベリー)中のポリフェノール、特にアントシアニン類やフラボノイド類が豊富に含まれ、また、古くから様々な病気の治療効果があり、伝統的にネイティブアメリカンの薬として使われてきたこと、ヨーロッパ大陸へ渡った後はロシアや東欧諸国で盛んに栽培され、現在に至るまで主にジャムや果汁に加工されて食され、近年、様々な健康機能を持つことが報告されていること、特に生活習慣病予防にとって重要な血糖値や血中コレステロール値の上昇を抑制する効果に焦点を当て、その有効成分を同定することを目的として研究が実施された。

アロニア果汁に含まれる糖尿病治療に有用な DPP IV 阻害物質は、物質の単離と分析の結果、シアニジン 3,5-ジグルコシドとして同定された。よって、アロニア果汁に存在するシアニジン 3,5-ジグルコシドが DPP IV を阻害することが明らかとなり、アロニア果汁の抗糖尿病効果を発揮するためのメカニズムの一つであることが示唆された。さらに、2 型糖尿病モデルマウスにアロニア果汁を摂取させると病気の進行に伴う血糖値上昇が抑制されることから裏付けられた。

一方、高コレステロール血症は、アロニアベリーの摂取により、血中 LDL コレステロール濃度の低下が報告されている。アロニア果汁中の高コレステロール血症抑制物質を探索するため HMG-CoA レダクターゼの阻害物質の存在に着目された。アロニア果汁から HMG-CoA レダクターゼ阻害物質分離し、LC-ESI-MS/MS/MS 分析の結果、ペチュニジングリコシドアラビノシドおよびデルフィニジンアラビノシドが有用な候補化合物として示唆された。

以上から、アロニア果汁中にはシアニジン 3,5-ジグルコシド、ペチュニジングリコシドアラビノシドおよびデルフィニジンアラビノシドが存在し、2 型糖尿病や高コレステロール血症の予防や治療につながり、その結果として生活習慣病予防に役立つことが期待される。このような観点から本研究結果は大変興味深いものである。

これらの研究成果は、食品機能学や栄養生化学のみならず栄養学を包含する幅広い学問領域の発展に貢献するものであり、最終試験並びに学力試験の結果と併せて博士(保健学)の学位を授与することを適当と認める。