

[別 紙 2]

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名 野 澤 元

古来、世界の人々に飲用されてきたビールは、フェノール酸類、カテキン類、プロアントシアニジン類、カルコン類、フラバノン類、フラボン類、フラボノール類、ホップ樹脂類(α 酸、 β 酸)、ビタミン B 群、葉酸等多様な機能性成分を含む。ビール成分の健康生理機能として、脚気の予防、動脈硬化予防、胃酸分泌促進、便秘予防、利尿作用等の報告があるが、体系的・総合的研究は乏しかった。本研究は、ビール・ホップ成分の発がん抑制作用、ホップ成分キサントフモールの抗炎症作用及び抗メタボリックシンドローム作用に関し初めて詳細に解析したものである。

第 1 章序論に続き、第 2 章では、アゾキシメタンによるラット大腸発がんモデルを用い、ビール成分の発がんプロセスに対する影響を解析した。その結果、ビール成分摂取により、発がんエンドポイントである腫瘍（腺がん、腺腫）の形成、前がん病変である aberrant crypt foci (ACF) の形成、発がんのイニシエーション過程である大腸粘膜上の DNA 損傷が抑制されることが明らかになった。

発がん抑制に寄与する成分のうち、麦芽由来成分はイニシエーション過程の抑制、ホップ成分はポストイニシエーション過程におけるその抑制に寄与する可能性が示唆された。更に、発がんプロセス抑制機序として、ホップ成分イソフムロンによる大腸粘膜シクロオキシゲナーゼ-2 抑制 (PGE2 産生抑制) が関与することが示唆された。

第 3 章においては、人体が日常的に暴露される可能性のある発がん剤として、加熱食品由来ヘテロサイクリックアミン (HCA) をモデル発がん剤とし、HCA に対する発がんプロセス抑制作用について解析を行った。イニシエーション抑制作用については、サルモネラ菌を用いた Ames 試験や CHL 細胞を用いた小核試験、マウス肝臓におけるコメットアッセイ及び DNA アダクト解析において、ビール成分の抗変異作用を確認した。前がん病変形成試験において、凍結乾燥ビール摂取により、ラットにおける PhIP 惹起 ACF 形成が有意に抑制されることが示された。また、PhIP 惹起ラット乳腺発がんモデルにおいて、凍結乾燥ビール摂取により、腫瘍発生率及び多発性が有意に低下することが明らかとなった。以上の検討より、ビール成分は食品成分に暴露しやすい腸・肝臓といった臓器において発がん抑制効果を発揮することが考えられた。また、今回の動物試験結果をヒトに外挿すると、缶ビール 1 本程度の適量摂取レベルにおいて、発がんプロセス抑制作用を示す可能性が示唆された。

第 4 章においては、ホップ成分キサントフモールの新規な生理作用について解析を行った。発がん抑制因子の 1 つである一酸化窒素 (NO) の産生に対するホップ成分の影響を、LPS/IFN- γ 刺激によるマウスマクロファージ細胞株 RAW 264.7 細胞における NO 誘導産生系

を用いて解析を行った。ホップペレットの酢酸エチル抽出画分に強い NO 産生抑制活性を確認した。本画分の NO 産生抑制機序は、iNOS タンパク質発現阻害作用によるものであった。関与成分の単離・構造解析を行った結果、キサントフモール及び類縁カルコンに強い NO 産生抑制活性を認めた。構造活性相関を検討した結果、キサントフモールのカルコン骨格の α 、 β 二重結合が重要であることが示された。

次に、FXR 活性化作用及び糖・脂質代謝調節作用を検討した。HepG2 細胞を用いた FXR レポーターアッセイ系において、キサントフモールは処理用量依存的な FXR 活性化作用を示し、更に、キサントフモールは、内因性 FXR リガンド CDCA の FXR 活性化作用を相加・相乗的に亢進させた。糖尿病モデルである KK^{Ay} マウスにキサントフモールを摂取させると、顕著な飲水レベルの低下、体重増加の抑制傾向、脂肪組織重量の有意な減少、アディポネクチンの有意な増加を認め、病態を改善した。肝臓の遺伝子発現の解析を行った結果、キサントフモールは、*in vivo* においては、アゴニスト様、アンタゴニスト様の活性を示し、選択的 FXR モジュレーター様の作用を有する可能性が示唆された。本キサントフモールの生理学的知見は新規知見である上、今後、応用面においても有益となろう。

以上、本研究は、ビール及びホップに由来するキサントフモールやイソフムロンといった化合物の生理機能を解明するとともに、機能性食品・飲料への展開に繋げ得るものであり、学術的・応用的意義は大きい。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。