

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名 成 田 幸 夫

ローヤルゼリー (royal jelly : RJ) はミツバチの下咽頭腺及び大あご腺から分泌される乳白色のクリーム様物質で、女王蜂の成長に欠かせないものである。これまでに様々な RJ の機能性が確認されており、すでに機能性食品素材として広く利用されている。また、臨床研究において RJ 摂取による更年期障害症状の改善が報告されており、RJ はホルモンバランスの改善を促す機能を持つ可能性がある。本研究では、RJ のホルモン様作用、ホルモン制御機能に対する作用の検証を行うとともに、そのメカニズムの解明を目的とした。

第 1 章の研究では、RJ のエストロゲン様作用について、*in vivo* での効果を検証するため、骨代謝への影響を調べた。雌マウスに RJ 混餌飼料を摂取させたところ、対照群と比較して、RJ 投与群で脛骨の骨灰分重量の増加が認められた。大腿骨を用いた網羅的な遺伝子発現解析の結果、RJ 投与群で発現上昇した 317 遺伝子の約 70% について、陽性対照である 17β -estradiol (E_2) 投与群においても発現上昇が認められた。骨の主要な基質タンパク質である procollagen type I, alpha 1 遺伝子は RJ 投与群で有意に発現上昇していた。また、マウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 を用いた試験では、RJ 添加により細胞増殖の促進が認められ、この効果は estrogen receptor (ER) 阻害剤の添加によって消失した。以上より、RJ は ER を介して骨芽細胞の増殖を促進し、骨基質となるコラーゲンの産生を増やすことによって骨灰分重量を増加させることが示唆された。したがって、RJ は骨代謝の乱れにより骨量が減少する骨粗鬆症の予防、改善に役立つと期待される。

第 2 章では、これまでに *in vitro* においてエストロゲン様活性が確認されている RJ 成分 10-hydroxy-*trans*-2-decenoic acid (10HDA)、10-hydroxydecanoic acid (10HDAA)、*trans*-2-decenoic acid (2DEA)、4-methylenecholesterol (4MET) 及び RJ について、*in vivo* におけるエストロゲン様活性を確認するため、未成熟ラットを用いた子宮肥大試験を実施した経緯を述べている。対照群と比較して、陽性対照である 17α -ethynylestradiol (17α EE₂) 投与群で子宮重量の増加が認められたが、RJ 及び 4 成分では子宮重量への影響はみられなかった。しかし組織レベルでの観察においては、RJ 及び 4 成分による子宮内膜上皮細胞の軽微な肥厚が認められた。子宮の網羅的な遺伝子発現解析の結果、 17α EE₂ 投与群では子宮重量の増加を裏付けるような細胞周期、細胞増殖に関連する遺伝子が多数発現変化していたが、RJ 及び 10HDA 投与群ではそのような傾向は見られず、エストロゲン作用の明確な証は得られなかった。しかしながら、RJ 投与群では insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) mRNA の発現抑制が認められ、これが子宮内膜上皮の肥厚に関与することが示唆された。以上より、RJ 及びその 4 成分の子宮に対する作用は非常に弱く、食品の安全性の観点からいえば、RJ のエストロゲン様作用によるリスクは極めて低いと考えられた。

第3章では、直接的なエストロゲン様作用以外に、RJがホルモン制御機能を担う下垂体や視床下部に対して影響を及ぼすかを調べるため、加齢雌ラットにRJを長期間摂取させる試験を実施した結果を記している。内分泌系機能のひとつの指標として発情周期への影響を調べたが、加齢による発情周期の減少に対してRJの影響は認められなかった。一方、RJ投与群では下垂体重量が対照群と比較して有意に小さかった。下垂体は加齢に伴って prolactin (PRL) 分泌細胞が増加することにより重量増加を示すと報告されている。RJ投与群の下垂体 PRL mRNA の発現量は対照群の74%であり、RJは加齢に伴う PRL 分泌細胞の増加を抑制し、これによって下垂体重量の増加が抑制されたと推察された。また、RJ投与群において甲状腺機能に関与する下垂体 thyroid-stimulating hormone β (TSH β) mRNA 及び間脳 corticotropin-releasing hormone (CRH) mRNA の発現変化が認められたことから、RJの甲状腺機能の低下抑制作用が示唆された。以上より、RJはホルモン制御系の維持機能を有する可能性がある。

以上、本研究は健康基礎食品としてのRJの機能性をホルモン制御の視点から解析したものであり、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。