

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 橋 伸彦

大豆は、日本人が古くから摂取してきた経験のある食品素材である。大豆から抽出した分離大豆タンパク質（SPI）にはその栄養学的優位性（アミノ酸スコア 100）に加え血中脂質低下作用などの生理機能面での有効性が認められているが、この作用機序およびその他の生理作用については不明な部分も多い。本論文は、生理機能解析の先端技術である網羅的遺伝子発現解析を用いて、SPIの生理機能を捉えようと試みた。

本論文では、網羅的遺伝子発現解析法である DNA マイクロアレイを用いての SPI 摂取が生体に与える影響を推察するにあたり、代謝機能の主たる組織である肝臓をターゲットとして検討した。雄性ラットに AIN-93G 組成に基づく SPI 食または対照としてのカゼイン食を 8 週間摂食させた結果、DNA チップにアレイされた 8740 遺伝子のうち、1.4%の遺伝子に有意な発現変動が認められた。これらには抗酸化・エネルギー代謝を含む様々な代謝系での変動が認められ、特にステロイド合成系亢進と脂肪酸代謝系抑制に認められた代謝系全体として変動することを明らかにした。次に、SPIの摂食期間を 2 週間と短くした場合に起る遺伝子変動を捉えることを目的とし、かつ幼少期または成熟期という週齢が異なるラットに SPI を摂食させた条件において、どのような遺伝子群が変動するかマイクロアレイ解析によって捉えることとした。週齢差は摂食量や終体重において有意な差をもたらしたが、肝臓での遺伝子発現は週齢に関係なく摂取タンパク質の違いにより 2 つのクラスターを形成し、SPI 摂取による肝臓に与えた影響を約 4.5%の有意な遺伝子発現変動として捉えることができた。それらには 8 週間摂食のように各種脂肪酸代謝系とステロイド代謝系の変動を伴うものであったが、特に各系内律速酵素の発現に有意差をもたらすことを明らかにした。特に SPI による血中コレステロール改善作用は、胆汁酸排泄促進に伴う肝臓でのコレステロールプール減少に対する防御応答で、肝臓でのステロイド生合成系亢進に加え、血中からのコレステロール取り込み亢進が血中コレステロール濃度を低下させている可能性を見出した。

このように本論文では、SPI が肝臓における様々な代謝変動を誘引することを明確にした。このような生理機能を示す SPI は、いくつかのサブフラクションから構成されている。そのうち、 $\beta$ -コングリシニン画分（ $\beta$ -CG）には中性脂肪低下作用が報告されている。本論文では $\beta$ -CGによるこれら作用発揮メカニズムを明らかにするために、インスリン耐性試験（ITT）などを取り入れ検討を行っている。 $\beta$ -CG 摂取によって血中アディポネクチン産生の増加とインスリン感受性が増加されることを見出し、血中中性脂肪の中でも超低密度リポタンパ

ク質画分中の中性脂肪が $\beta$ -CG 摂取で低下することを明らかにした。そこで肝臓での脂肪合成に関与する遺伝子発現を検討したところ、SPI のマイクロアレイ短期において認められた脂肪合成を担う制御因子の発現低下を $\beta$ -CG 摂取においても確認した。よって、 $\beta$ -CG の肝臓での脂肪合成抑制が血中中性脂肪低下作用の一部を担っていることを明らかにした。

以上のことから、DNA マイクロアレイを用いた網羅的解析によって SPI による代謝変動を捉えるとともに、それより得られた情報から SPI 構成画分の生理機能分担を明らかにすることができた。今後、肝臓とは異なる組織での網羅的遺伝子発現解析によって、SPI およびその構成画分の有する生理作用を明らかにできると思われる。

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。