

## 論文の内容の要旨

論文題目 トマト含有成分の機能性に関する研究

氏名 関（芳村） 峰花

近年、食品には栄養や嗜好とは別に生体反応に働きかける作用（機能性）があることが明らかとなってきた。特に、アレルギー疾患、生活習慣病およびストレス症状といった、先進国を中心に世界的に問題となっている疾患に対し、食品による軽減作用が着目されている。本研究では、加工用または生食用として世界中で広く食され、最も多く栽培されて野菜であるトマトに着目し、トマトを用いた代表的な加工品であるトマトジュースの副産物を活用した抗アレルギー作用および特徴あるトマトの機能性について検討した。

### 1. トマトジュース副産物の抗アレルギー作用に関する研究

トマトを用いた代表的な加工品であるトマトジュースは、トマト果実を破碎・搾汁し、搾汁液を原料として使用する。トマトジュース製造工程において、トマトの果皮および種子が搾汁後の副産物として発生する。野菜や果実のポリフェノールは果皮に多く含まれていることが知られており、トマトジュース副産物であるトマトの果皮はポリフェノールの豊富な供給源となる可能性が推測された。ポリフェノールには抗アレルギー作用があることが知られていることから、トマトジュース副産物を利用した抗アレルギー食品素材の開発を目標として以下の検討を行った。

*In vitro*での抗アレルギー作用のスクリーニングの結果、トマト各部位の中でトマト果皮が最も強い抗アレルギー作用を持つことを明らかにした。抽出条件を検討した結果、トマト果皮 60%エタノール抽出物（トマト果皮抽出物）を以後の検討に用いることとした。ト

マト果皮抽出物の主要な活性成分として、LC/MS、NMR 解析の結果、ナリンゲニンカルコン (NGC) を同定した (図 1)。

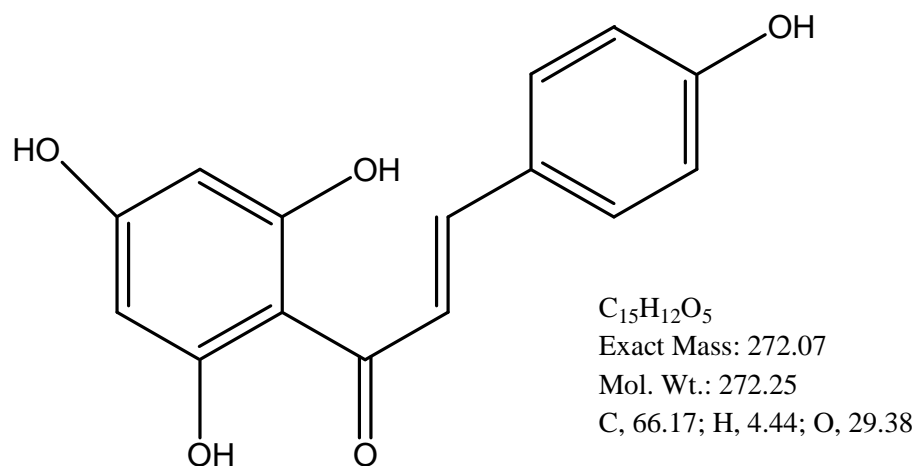


図 1 : ナリンゲニンカルコン (NGC) の構造式

NGC の作用メカニズムについて検討したところ、NGC は細胞膜を安定化することでアレルギー反応に関与するケミカルメディエーターの放出を抑制し、抗アレルギー作用を示すことが示唆された。NGC およびトマト果皮抽出物は *in vivo* 試験においてアレルギー反応の局所での炎症反応 (浮腫、細胞浸潤) を抑制した。通年性アレルギー性鼻炎の患者を被験者とした二重盲検試験を実施し、トマト果皮抽出物がアレルギー症状を改善することが明らかとなった。医師による評価の結果と比べ、被験者による評価においてより高い症状改善評価が認められたことより、客観的な症状の改善度以上に使用者の症状改善の満足度が高いことが推測された。DNA マイクロアレイおよび RT-PCR を用いた検討から、NGC が炎症反応を促進するサイトカインである MCP-1 の転写を抑制することが明らかとなった。MCP-1 を阻害することにより、抗原特異的な IgE 産生に影響を与えることなく、アレルギー反応と肥満細胞の脱顆粒が抑制されることが報告されている。本研究による *in vivo* 試験および臨床試験において、トマト果皮抽出物は抗体産生に影響を与えることなくアレルギー反応を抑制した結果は、この既知知見と良く一致する。以上の結果より、NGC の作用メカニズムには MCP-1 発現抑制作用が重要な役割を担う可能性が示唆された。

ラットに NGC を経口投与し、その体内動態を解析し、NGC の主要な代謝物は NGC-2'-O- $\beta$ -D-グルクロニド、ナリンゲニン-7-O- $\beta$ -D-グルクロニド、ナリンゲニン-4'-O- $\beta$ -D-グルクロニドと同定した。トマト果皮抽出物投与後の体内からも NGC と同様の代謝物を検出した。また、NGC 代謝物はラットにおいて 48 時間以内に体内から排出されたことより、体内への蓄積性は低いことが明らかとなった。臨床試験においてトマト果皮抽出物摂取によるアレルギー自覚症状の改善が摂取終了 1 週間後には消失したことから、トマ

ト果皮抽出物の有効成分は摂取後短期間に機能を発揮し、その後速やかに排出されることが示唆された。これは安全性の観点から好ましいことである。

臨床試験において、トマト抽出物 1 日 360mg を 8 週間摂取した被験者に重篤な副作用が認められなかったことより、この摂取量において安全性に関する危惧は低いものと推測した。

以上の結果より、NGC は細胞膜の安定化、ケミカルメディエーターの転写抑制により抗アレルギー作用を示すことが明らかとなった。臨床試験による有効性確認と安全性が示唆されたことより、トマト果皮抽出物が抗アレルギー素材として有用であることが明らかとなった。また、トマト果皮抽出物は抗体産生に影響しなかったことより、アレルギー体質の改善作用より、局所の症状の緩和作用を有する可能性が示唆された。よって、NGC を主成分とするトマト果皮抽出物はアレルギー症状を緩和できる機能性食品素材として、人々の健康維持に貢献する可能性が示唆された。

## 2. GABA 高含有トマト「DG03-9」の機能性に関する研究

(独) 農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センターの生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業として研究コンソーシアム「トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発」において見出した  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 高含有トマト「DG03-9」(図 2) を生活習慣病に効果のあるトマトとして実用化することを目的として、血圧低下作用と抗うつ作用について検討した。



図 2 : GABA 高含有トマト品種「DG03-9」(左) および、対照として使用した日本において広く食されている品種「桃太郎エイト」(右)

高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて GABA 高含有トマト「DG03-9」の血圧低下作用を評価した。単回経口投与試験において、GABA が主な活性成分として作用することで、GABA 高含有トマトは用量依存的な収縮期血圧の低下作用を示した。また、混餌摂取試験において、GABA 高含有トマトを含む餌は加齢に伴う収縮期血圧の上昇を用量依存的に抑

制した。血圧上昇抑制作用は、餌に含まれる GABA 含量と相関していたことより、加齢に伴う血圧上昇抑制作用にも GABA が重要な成分であることが示唆された。また、本試験において有意な血圧上昇抑制作用が認められた GABA 摂取量は、既報の同作用を示した GABA 含有食品の GABA 投与量よりも少なかったことより、トマトに含まれる GABA 以外の成分が GABA 高含有トマトの収縮期血圧の混餌投与における血圧上昇抑制作用に寄与した可能性が推測された。

卵巣摘出マウスを用いた強制水泳試験により GABA 高含有トマト「DG03-9」の抗うつ作用を評価した。GABA 高含有トマトを連続経口投与することにより、抗うつ作用の指標である強制水泳負荷時の無動時間が対照群と比較して有意に短縮し、脳内ストレスマーカーである c-Fos 陽性細胞数の発現が減少した。よって、GABA 高含有トマトは抗うつ作用を有する可能性が示唆された。また、GABA 高含有トマト群は等量の GABA 群よりも無動時間を強く短縮したことより、GABA 高含有トマトの抗うつ作用に GABA 以外のトマト成分が関与している可能性が推測された。

GABA や GABA を含有する食品の血圧低下作用や抗ストレス作用に関する研究は多く行われている。しかし、本研究は、GABA が寄与する機能性について、食用に使用する野菜の部位（トマト果実）を摂取した場合の有効性を確認した初めての研究である。本試験で用いた GABA 高含有トマト「DG03-9」は GABA 生合成経路の変異によりトマトの成熟過程において GABA 含有量が増加したものであり、通常トマトと同じ方法で栽培することができる。また、トマト果実として摂取することで血圧低下作用や抗うつ作用が得られ、通常の食事に取り入れやすい。果実として重量もあることから過剰に摂取する可能性が低く、その点でサプリメント等よりも安全性が高いと言える。以上の結果より、GABA 高含有トマト「DG03-9」は日常的な食生活において有効量の GABA を摂取できる機能性食品として有用である可能性が示唆された。

アレルギー疾患、生活習慣病およびストレス症状は、世界中において患者数の増加と、それに伴う医療費の増大が問題となっている。トマトは世界中で食され、食経験が豊富な野菜であることより、機能性食品としてトマト由来成分を摂取することの受容性は高いと予測される。本研究では、トマトに着目した研究を行い、加工用トマト果皮に特徴的な成分である NGC を含むトマト加工品や GABA 高含有トマトの摂取がアレルギーやストレス症状の改善に寄与できる可能性を明らかにした。