

Study on the synergism of vasoactive compounds towards vessel regulation

趙, 健

<https://hdl.handle.net/2324/1500790>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	趙 健			
論文名	Study on the synergism of vasoactive compounds towards vessel regulation (血管機能改善作用を有する食品成分の相乗性に関する研究)			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	松井利郎
	副査	九州大学	教授	宮本敬久
	副査	九州大学	准教授	本城賢一

論文審査の結果の要旨

本論文は、ラット大動脈血管を用いて、食品成分を併用したときの相乗的な血管弛緩作用の発現について詳細な検討を行ったものである。まず、血管弛緩作用を有するジペプチド Trp-His と各種ポリフェノール類の併用効果を検討している。単独成分での弛緩活性に対する2成分併用時に得られる活性の比として算出される併用係数 (Combination Index、CI) を用いて併用効果の定量的評価 (CI>1: 相殺効果、CI=1: 相加効果、CI<1: 相乗効果) を行い、フェニレフリン収縮血管においてエピガロカテキンガレート (EGCg) が Trp-His の血管弛緩活性を相乗的に (CI<0.5) 増大させることを明らかにしている。Trp-His/EGCg 添加後の血管において一酸化窒素 (NO) 量の増大が認められたことから、相乗的な血管弛緩作用の発現には NO 産生系の活性化が重要であるとの知見を得ている。さらに、Trp-His が L 型 Ca²⁺チャネルブロッカーとして作用し、血管弛緩を誘導するとの知見に基づき、L 型 Ca²⁺チャネルブロッカー薬剤であるニフェジピンを用いて Ca²⁺収縮シグナル系を遮断したところ、EGCg 添加によって NO 産生がさらに促進したことから、相乗的な血管弛緩作用の発現には Ca²⁺収縮シグナル系の抑制が重要であるとの知見を得ている。

次に、炎症誘導血管での食品成分の相乗的な血管弛緩作用について検討を行っている。腫瘍壊死因子- α (TNF- α) により急性的に炎症誘導させたラット血管を用いて弛緩作用を検討したところ、炎症誘導血管では Trp-His/EGCg の血管弛緩作用が発現しないことを明らかにしている。他方、フェノール酸類と EGCg の併用は弛緩作用を相乗的に増大させ、特にフェルラ酸が顕著な作用を示した (CI<0.7)。活性-構造相関解析の結果、相乗作用の発現にはプロペン酸基の不飽和結合とメトキシ基の存在が重要であることを示している。さらに、フェルラ酸は TNF- α 刺激による NO 量の低下を抑制し、内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) /NO 系を活性化させることを明らかにしている。ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いて eNOS/NO 系活性化機構を検討したところ、フェルラ酸は NO 量低下の一因であるスーパーオキシドアニオン量を低下させなかったことから、NAD (P) H 酸化還元酵素系には関与しないことを明らかにしている。その一方で、フェルラ酸はシトルリンからのアルギニン再合成経路に関わるアルギニノコハク酸合成酵素を活性化し、NO 産生を担うアルギニン量を増大させることを初めて明らかにしている。

以上要するに、本研究は血管弛緩作用を有する食品成分の併用効果を検討し、血管内皮での eNOS/NO 系の活性化が相乗的な弛緩作用の発現に重要であるとの知見を明示したものである。これらの成果は、多成分混合系からなる食品における食機能発現の多様性を論じたものであり、食品機能学および食品分析学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (農学) の学位を得る資格を有するものと認める。