

氏名	すがぬまひろゆき 菅沼大行
学位(専攻分野)	博士(農学)
学位記番号	論農博第2440号
学位授与の日付	平成14年7月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Studies on Preventive Effects of Carotenoid-rich Vegetables on Age-related Disorders. (種々の加齢障害に対する緑黄色野菜の予防作用に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 吉川正明 教授 大東肇 教授 北畠直文

### 論 文 内 容 の 要 旨

緑黄色野菜は、健康の維持に欠くことのできない食品の一つである。その摂取は、がんや冠動脈疾患等の加齢に伴う変性性疾患の死亡率と負の相関を示すことが疫学的研究から知られている。また、これらの作用には、カロテノイドの抗酸化作用の寄与が報告されている。本研究は、緑黄色野菜の摂取が循環器系の加齢障害に及ぼす作用として、食餌性高脂血症マウスの血管内皮細胞の機能や、肝臓におけるコレステロール合成系への影響を明らかにするとともに、これまでに報告例の少ない、中枢神経系の加齢障害に及ぼす作用として、遺伝的な促進老化や薬物による神経変性モデル動物への影響を解明することを目指したものであり、内容は次のように要約される。

#### 1. トマトまたはニンジンの血管内皮細胞保護作用

トマト添加食(凍結乾燥粉末20%添力)の摂取により、食餌性高脂血症マウスの摘出動脈における、アセチルコリン惹起内皮依存性弛緩反応の低下が抑制されることを見出した。一方、KClやnorepinephrineによる内皮非依存性の収縮反応には影響が見られなかった。また、ニンジンの摂取でも、同様の傾向が認められた。さらに、トマトまたはニンジンの摂取は、総コレステロール濃度には有意な影響を与えなかったが、食餌性高脂血症マウスの血中過酸化脂質濃度の上昇を抑制した。これらより、カロテノイドの抗酸化作用が、トマトまたはニンジンの摂取による血管保護作用機序の一つであることが示唆された。

#### 2. ニンジンまたはβ-カロチンのコレステロール低下作用

コレステロール添加食を与えたマウスの血漿総コレステロール濃度の上昇がニンジン搾汁液またはβ-カロチンの投与により抑制されることを見出した。また、β-カロチンの投与により、肝臓総コレステロール濃度の上昇が抑制され、ニンジン搾汁液の投与でも同様の傾向が見られた。これら試料の投与により、肝臓のカロテノイド濃度が上昇することから、体内へのその蓄積が示唆された。さらに、ニンジンまたはβ-カロチンは、肝臓におけるコレステロール合成の律速酵素である3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)還元酵素のmRNA発現量を抑制することを見出した。このことは、肝臓における本酵素の発現量の抑制が、ニンジンまたはβ-カロチンの投与によるコレステロール低下機序の一つであり、緑黄色野菜の血管保護作用には、抗酸化作用以外の機序も関与することを示唆している。

#### 3. トマトまたは赤ピーマンの学習・記憶能改善作用

トマトまたは赤ピーマン添加食(凍結乾燥粉末20%添加)の摂取は、老化促進モデルマウス(SAMP8)の学習・記憶能の低下を改善することを、受動回避試験により見出した。赤ピーマンの摂取により、SAMP8の頭頂皮質のコリンアセチル転移酵素活性が上昇したことから、頭頂皮質に投射するコリン作動性神経の亢進が推定された。また、トマトまたは赤ピーマンに特徴的なカロテノイドである、リコペンまたはカプサンチンの摂取においても、同様の学習・記憶能改善作用が認められ、本作用へのカロテノイドの関与が明らかになった。正常マウス(SAMR1)ではこのような効果は認められないことから、カロテノイドの作用は、学習・記憶能の増強ではなく、低下の抑制であると推定した。

#### 4. トマトの薬物惹起ドーパミン神経変性抑制作用

トマト添加食（凍結乾燥粉末20%添加）の摂取により、薬物（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; MPTP）誘導性のパーキンソン症モデルマウスにおける、線条体ドーパミン量の低下が抑制されることを見出した。トマトの摂取は、MPTP無処置マウスの線条体ドーパミン量には影響を及ぼさなかったことから、本作用は、黒質から線条体に投射するドーパミン神経の亢進によるものではなく、MPTP処置による神経変性に対する抑制作用によるものと推定した。

## 論文審査の結果の要旨

緑黄色野菜の摂取は、加齢に伴う種々の変性性疾患の発症に対して抑制的に働くことが疫学的研究から知られている。その作用機序に関する従来の報告の多くは、カロテノイドの抗酸化作用に基づくものであり、それ以外の機序に関するものは少ない。また、緑黄色野菜ないしはカロテノイドの摂取が中枢神経系に及ぼす影響については未解明の部分が多い。本研究は、緑黄色野菜の摂取が、循環器系や中枢神経系の加齢障害に及ぼす新たな作用の検討と作用機序の解明を試みたものである。成果として評価すべき点は次の通りである。

1. 食餌性高脂血症マウスにおいて観察される血管内皮細胞の機能障害が、トマト添加食の摂取により抑制されることを明らかにした。また、トマトまたはニンジンの摂取により、血中過酸化脂質濃度の上昇が抑制されたことから、これら血管保護作用には、抗酸化作用が関与していることを示した。
2. コレステロール添加食の摂取によるマウスの血漿総コレステロール濃度の上昇が、ニンジン搾汁液または $\beta$ -カロチンの投与により抑制されることを明らかにした。また、抗酸化作用以外に基づいたカロテノイドの作用機序の一つとして、肝臓におけるコレステロール合成の律速酵素である 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素の mRNA 発現量の抑制作用を見出した。
3. 緑黄色野菜の摂取が中枢神経系に及ぼす作用として、トマトまたは赤ピーマンの摂取が、老化促進モデルマウス (SAMP8) の学習・記憶能の低下を改善することを見出した。また、この作用が、トマトまたは赤ピーマンに特徴的なカロテノイドである、リコペンまたはカプサンチンによるものであることを解明した。さらに、本作用は正常マウス (SAMR1) では認められないことから、学習・記憶能の増強によるものではなく、低下の抑制であると推定した。
4. パーキンソン症のモデルである、薬物 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; MPTP) 誘導性のドーパミン神経の変性が、トマト添加食の摂取により抑制されることを明らかにした。また、本作用がドーパミン神経の亢進ではなく、神経変性に対する抑制であることを、MPTP無処置マウスの結果から示した。

以上のように、本論文は緑黄色野菜の摂取が、血管保護作用、および肝臓におけるコレステロール合成酵素発現抑制作用により、循環器系の加齢障害に対して抑制的に作用することを見出すとともに、さらに、薬物による神経変性、および中枢神経系の加齢障害モデルである老化促進モデルマウスの学習・記憶能の低下を抑制することを明らかにしたものであり、食品生理機能学、生命有機化学、および食環境学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成14年6月14日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。