

博士論文審査の結果の要旨

氏名	BAGOUDOU ABDEL FAWAZ
学位名	博士 (農学)
学位番号	甲 第 94 号
論文題目	Study on the screening of neuroprotective compounds from agricultural products using a <i>Caenorhabditis elegans</i> model (線虫モデルを用いた農業生産物からの神経保護物質の探索に関する研究)
論文審査委員	主査 片山 茂 真壁 秀文 河原 岳志 米倉 真一 小川 雅廣 (香川大学)

(博士論文審査の結果の要旨)

本論文は、神経機能評価モデル生物としての *Caenorhabditis elegans* の特性に着目し、農産物由来食品素材の神経保護作用に関する研究を実施したものである。神経疾患予防に資する機能性食品の開発を最終目的として、乾燥トマト抽出物から得たメイラード反応生成物とタイの食用植物 *Glochidion littorale* 抽出物の神経保護作用を検証し、これらの優れた機能性とその作用機序の一端を明らかにしている。

(1) 本研究の背景と目的について

老化はさまざまな分子経路に影響を与え、アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患の誘発要因と考えられる。加齢に伴う酸化ストレスの蓄積は、老化や加齢性疾患の発症につながるため、強い抗酸化物質は酸化ストレスを軽減させ、老化の遅延や各種疾患の予防効果が期待される。したがって、抗酸化物質を豊富に含む農産物は重要な食料資源として機能性食品の開発に寄与するものと見込まれる。

メイラード反応はアミノ酸 (またはタンパク質) と還元糖間で生じる反応であり、加工食品においては色調変化やフレーバー付加など嗜好性を向上させる。メイラード反応生成物は強力な抗酸化作用を有することが報告されているが、神経保護効果に関する知見は乏しい。本論文ではアミノ酸や還元糖を豊富に含むトマト (*Solanum lycopersicum* L.) に着目し、成熟前のグリーントマトと成熟後のレッドトマトの加熱乾燥で生じるメイラード反応生成物の神経保護効果について検討した。さらに、東南アジア諸国の伝統医学で使用されている多くの植物には未知の候補素材が存在していると考え、タイ産の食用植物 20 種の葉抽出物についても検討を行った。抗酸化作用を指標にスクリーニングし、効果の高かった *Glochidion littorale* の葉抽出物の神経保護効果について検討した。本研究では、神経機能評価モデルとして野生株線虫と遺伝子組換え線虫を用いて、寿命延伸効果や各種神経毒に対する神経保護効果について検討した。

(2) 加熱乾燥グリーントマト抽出物とメイラード反応生成物の *C. elegans* における神経保護効果

グリーントマトとレッドトマトの加熱乾燥物から抽出物を調製し、DPPH および ABTS ラジカル消去活性を測定した結果、グリーントマトから調製した抽出物において強力なラジカル消去活性が認められた。ゲルろ過クロマトグラフィー分析の結果、高分子の画分がメイラード反応生成物として同定され、高いラジカル消去活性を有することが示された。線虫実験において、グリーントマト抽出物とそのメイラード反応生成物を含む画分は優れた寿命延伸効果を示した。さらに、メイラード反応生成物を含む画分は、神経毒 MPP⁺ に対する抵抗性および過酸化水素に対する抵抗性を発揮した。以上より、加熱乾燥グリーントマト抽出物とそのメイラード反応生成物は *C. elegans* において優れた神経保護効果を有することが示された。

(3) *Glochidion littorale* 葉抽出物の *C. elegans* における神経保護効果

タイ食用植物 20 種の葉抽出物を対象にラジカル消去活性とフラボノイド含量を指標にスクリーニング試験を実施した結果、*Glochidion littorale* 葉抽出物が有力な候補として選出された。線虫実験において *Glochidion littorale* 葉抽出物は過酸化水素に対する抵抗性を発揮するとともに、線虫

内の活性酸素種レベルが低下することを明らかにした。また、パーキンソン病関連神経毒である MPP⁺ に対する抵抗性も認められた。この抵抗性は *daf-16* ノックアウト線虫において消失したことから、*Glochidion littorale* 葉抽出物の神経保護効果は転写因子 DAF-16 が関与することが示唆された。LC-MS 解析の結果、*Glochidion littorale* 葉抽出物にはミリセチンやクロロゲン酸などが豊富に含まれており、これらが関与成分として寄与することが推察された。

以上のように、本研究では線虫モデル実験系を用いて、農産物由来食品素材の神経保護作用に関する詳細な研究が展開されており、グリーントマト乾燥物から得たメイラード反応生成物やタイ食用植物 *Glochidion littorale* の葉抽出物の神経保護作用に関する新たな知見を提示した。申請者を筆頭著者とした論文は2編あり、本専攻の学位審査基準のめやすを満たしている。以上のことを総合的に判断し、本論文は博士（農学）論文に値するものとの結論に達した。

（公表主要論文名）

• Abdel Fawaz Bagoudou, Kanako Matsumoto, Supatta Chawalitpong, Hyun Young Park, Dhiraj A. Vatter, Soichiro Nakamura, Shigeru Katayama, Maillard reaction products derived from heat-dried green tomato increase longevity and neuroprotection in *Caenorhabditis elegans*, Food Science and Technology Research, 27 (5), 2021

• Abdel Fawaz Bagoudou, Yifeng Zheng, Masahiro Nakabayashi, Saroat Rawdkuen, Hyun-Young Park, Dhiraj A. Vatter, Kenji Sato, Soichiro Nakamura, Shigeru Katayama. *Glochidion littorale* leaf extract exhibits neuroprotective effects in *Caenorhabditis elegans* via DAF-16 activation Molecules, 26(13), 2021