

# 博士論文審査の結果の要旨

氏名	久志本 尚子
学位名	博士（農学）
学位番号	甲 第 89 号
論文題目	ケールの長期摂取が老化促進マウス SAMP8 の認知機能に及ぼす影響
論文審査委員	主査 片山 茂 真壁 秀文 米倉 真一 福田 正樹 小川 雅廣 (香川大学)

(博士論文審査の結果の要旨)

本論文は、老化促進モデルマウス SAMP8 におけるケールの認知機能低下抑制作用とその作用機序の一端を明らかにしたものである。本論文では、認知症予防に資する機能性食品の開発を目指し、ケール搾汁および抽出物の認知機能に及ぼす影響を検討し、得られた成果をまとめている。

## (1) 本研究の背景と目的について

高齢化は深刻な社会問題であり、加齢に伴う認知機能低下は人々の QOL (Quality of life) を著しく低下させる。脳の老化の特徴として、神経伝達障害、炎症、およびエネルギー代謝障害などが提唱されている。脳海馬は、認知機能に重要な役割を果たすが老化の影響を受けやすく、特に加齢に伴うシナプス可塑性障害は認知機能を著しく損なう。抗老化手段としては、適度な運動やカロリー制限とともに食品機能性成分の有効性が示されており、クルクミンやカテキンによる認知機能改善効果などが報告されている。ケール (*Brassica oleracea* L. var. *acephala*) は、栄養素に富み、青汁の原材料としてよく用いられるアブラナ科野菜である。その機能性についても、抗酸化作用や抗がん作用などが報告されているが、認知機能改善効果に関する知見はほとんど得られていない。そこで本研究では、ケールの長期摂取が老化促進マウス SAMP8 (Senescence-accelerated mouse prone 8) の認知機能に及ぼす影響について検討した。

## (2) 老化促進マウス SAMP8 におけるケール長期摂取の認知機能低下抑制作用

ケールの長期摂取が認知機能に及ぼす影響を検討した。SAMP8 を 2 群に群分けし、コントロール群には MF 飼料 (通常食) を、ケール搾汁 (KJ : Kale juice) 粉末摂取群には 0.8% (w/w) KJ 含有 MF 飼料を 16 週間摂取させた。その結果、モリス水迷路試験において KJ 摂取が SAMP8 で見られる空間記憶学習能力の低下を有意に抑制することが明らかとなった。また、各種酸化ストレスマーカーおよび抗酸化物質の濃度を測定した結果、酸化ストレス状態を改善することが示された。全脳を用いた発現解析により、脳における熱ショックタンパク質 (HSP : Heat shock protein) 70 の発現増加が認められた。HSP70 は分子シャペロンとして異常タンパク質の凝集抑制に作用し、神経変性疾患の予防効果が期待される。さらに、HSP70 誘導の関与成分の一つとして、1-sinapoyl-2-feruloylgentiobiose を同定した。

## (3) ケール長期摂取が海馬遺伝子発現に及ぼす影響について

学習記憶に重要な脳の部位である海馬に焦点を当て、供試マウスの海馬での遺伝子発現変動を網羅的に解析した。SAMP8 を 2 群に群分けし、コントロール群には AIN-93M 飼料 (通常食) を、ケール抽出物 (KE : Kale extract) 群には 0.05% (w/w) KE 含有 AIN-93M 飼料を 31 週間摂取させた。空間記憶学習能力をバーンズ迷路試験により評価したところ、KE 摂取による SAMP8 の認知機能低下抑制が確認された。DNA マイクロアレイによる海馬遺伝子発現解析の結果、KE 摂取は G タンパク質共役受容体に関連した経路の遺伝子を有意に高発現させることが示された。一方、補体・血液凝固系および焦点接着-PI3K-Akt-mTOR の経路については、有意な発現抑制が認められた。高発現の経路には神経伝達物質の受容体に関する遺伝子が、低発現の経路には血栓形成な

どに関する遺伝子が含まれていた。したがって、これらの遺伝子発現変動が KE 摂取による認知機能低下抑制に関与していることが推察された。

以上のように、本研究ではケール長期摂取の認知機能低下抑制作用に関する詳細な研究が展開されており、ケールの認知症予防および認知低下遅延の可能性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（筆頭著者である論文を 2 編以上）を満たしている。以上のことから、本論文は博士（農学）論文に値するものであるとの結論に達した。

（公表主要論文名）

- Shoko Kushimoto, Yuki Uchibori, Shuichi Yanai, Hidefumi Makabe, Soichiro Nakamura, Shigeru Katayama, Kale supplementation up-regulates HSP70 and suppresses cognitive decline in a mouse model of accelerated senescence, *Journal of Functional Foods*, 44: 292–298, 2018
- 久志本尚子, 有村美紗, 市川紗貴, 松本果楠子, 中村宗一郎, 片山茂, ケール (*Brassica oleracea* L. var. *acephala*) 抽出物の長期摂取が老化促進マウス SAMP8 の海馬遺伝子発現に及ぼす影響, 日本食品化学学会誌, Vol. 27(2), 106-110, 2020 (Aug)