

氏名	徐文思		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	学術		
学位授与番号	博甲第 5841 号		
学位授与の日付	平成30年 9月27日		
学位授与の要件	環境生命科学研究科 農生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Phenolic acids as potential protective agents against reactive oxygen species and acetaldehyde (活性酸素種やアセトアルデヒドに対する潜在的保護剤としてのフェノール酸類)		
論文審査委員	教授 田村 隆	教授 中村 宜督	教授 村田 芳行
	教授 木村 吉伸		
<b>学位論文内容の要旨</b>			
<p>In this study, I have focused on the induction of phase 2 drug-metabolizing enzymes and aldehyde dehydrogenase by Lycii Fructus extract (LFE), chlorogenic acid (CGA) and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) to prevent the hydrogen peroxide- and acetaldehyde-induced cytotoxicity.</p> <p>In the Chapter 1, I determined the role of the indirect antioxidative action in the cytoprotective effect of LFE in murine hepatoma Hepa1c1c7 cells. Cell viability experiments revealed that the pretreatment of LFE and CGA for 24 h completely inhibited the cytotoxic effect of hydrogen peroxide with up-regulation of the phase 2 drug-metabolizing enzyme genes.</p> <p>In the Chapter 2, I investigated the effects of LFE, CGA, DOPAC and quercetin against ultraviolet B (UVB)-induced cytotoxicity in human keratinocyte HaCaT cells. LFE and the three phenolic compounds stimulated the expression of antioxidant enzyme genes, including HO-1, NQO1 and GCLC in human keratinocyte HaCaT cells. They also mitigated cytotoxicity induced by UVB irradiation. These results suggested that the inducible expression of the antioxidant enzyme genes might be effective on the protection against UVB-induced oxidative stress.</p> <p>In the Chapter 3, I examined the modulating effects of LFE, CGA and its catabolites on the acetaldehyde-induced cytotoxicity in Hepa1c1c7 cells. LFE, CGA and its catabolites ameliorated the acetaldehyde-cytotoxicity with the enhanced ALDH activity by transcriptional regulation.</p> <p>In conclusion, the present study represents a potentially efficient strategy to prevent the oxidative stress- and alcohol-induced cytotoxicity by dietary phenolic acids.</p>			

## 論文審査結果の要旨

枸杞子は、寧夏枸杞 (*Lycium barbarum*) 及びナガバ枸杞 (*Lycium chinense*) の乾燥果実を原料とする生薬であるが、枸杞子の生体防御機能に対する作用については未だ不明な点が多い。そこで本研究では、枸杞子抽出物及びその主成分であるクロロゲン酸 (CGA) が、薬物代謝酵素群の遺伝子発現や、酸化ストレス及びアセトアルデヒド誘導細胞死に与える影響を調査した。

まず、マウス肝細胞モデルでの過酸化水素誘導細胞死への影響を調査したところ、枸杞子抽出物とCGAは、30分の短時間前処理ではなく、24時間前処理において、有意な抑制効果を示した。この結果から、直接的なラジカル消去作用ではなく、抗酸化酵素遺伝子発現を介した保護作用であることが示唆された。実際、枸杞子抽出物及びCGAは第2相薬物代謝酵素遺伝子の発現だけでなく、それらの調節に関わる転写因子Nrf2, AhRの核内移行も誘導することを明らかにしている。

続いて、枸杞子抽出物とCGAがヒトケラチノサイトにおける保護作用を検討したところ、第2相薬物代謝酵素遺伝子の発現だけでなく、それらの調節に関わる転写因子Nrf2, AhRの核内移行も誘導すること、さらに過酸化水素及びUVBによる細胞毒性を有意に抑制することを明らかにした。

最後に、枸杞子抽出物とCGAが、エタノール及びアセトアルデヒド誘導細胞死に与える影響を試験した結果、転写調節を介したアルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH) 活性の上方制御とともに、アルコール毒性に対する有意な細胞保護効果を示すことが明らかとなった。

本研究成果は、食品成分による細胞保護作用の亢進について、その科学的な根拠を提供すると共に、その詳細な分子メカニズムを解明した。また、今後の研究の進展により、食品成分のもつ機能性・安全性への科学的理解に大きく貢献することが期待される。従って、本研究内容は、学術的な価値のみならず、実用に結びつく技術の礎となるものであり、本審査委員会は、本論文が博士 (学術) の学位論文に値するものと判断した。