

# 学位論文審査の結果の要旨

## Summary of Doctoral Dissertation Examination

氏名/Name	山家 雅之
審査委員 Examining Committee	Chief Examiner 主 査 室田 佳恵子 (印)
	Assistant Examiner 副 査 石原 亨 (印)
	Assistant Examiner 副 査 川向 誠 (印)
	Assistant Examiner 副 査 阿座上 弘行 (印)
	Assistant Examiner 副 査 地阪 光生 (印)
題目 Title	ブラジル産グリーンプロポリス成分の吸収・代謝・排泄の解明 (Absorption, metabolism, and urine excretion of components in Brazilian green propolis)
審査結果の要旨 (2,000字以内) / Summary of Doctoral Dissertation Examination (Within 1200 words)	
<p>プロポリスはミツバチが植物の新芽や樹皮を集めミツロウと混ぜ合わせて作る樹脂状の物質であり、高い抗菌・抗酸化作用を示すことが知られている。また多彩な生体調節機能が報告されており、健康補助食品としても利用されている。食品に機能性を表示するためには、その科学的根拠として機能性に関与する成分を同定し生体における作用機序を示す必要がある。そのためには、機能性関与成分の吸収代謝動態を明らかにすることも重要である。プロポリスは原産地や起源植物の違いにより構成成分にも差異があることから、本研究ではブラジル産グリーンプロポリス (BGP) に着目し、主要構成成分の分析を行い、特徴となる成分の吸収代謝動態を明らかにするためにヒト試験および動物実験を実施した。</p> <p>1. 世界のプロポリスの成分分析 世界の 10 の地域で得られるプロポリスについて、エタノール抽出画分に含まれる低分子化合物を LC-DAD-MS を用いて解析した。その結果、産地ごとに含有成分には違いが見られ、起源植物とされている植物が同様の場合には類似したクロマトグラムが得られた。本研究で対象とするブラジル・ミナスジェライス州産プロポリスは、他の産地のプロポリスとは異なりキク科の <i>Baccharis dracunculifolia</i> を起源植物としているが、分析結果から主に Artepillin C、drupanin、baccharin などのプレニル化桂皮酸誘導体を含み他とは異なる成分特性を示すことが明らかにされた。</p> <p>2. ヒトにおけるブラジル産グリーンプロポリス投与時の成分吸収および主要代謝物の同定 ブラジル産グリーンプロポリス (BGP) の主要成分である桂皮酸誘導体およびフラボノイド化合物は、これまでに報告されている BGP の薬理活性において重要な役割を果たすことが期待されている。しかし、BGP の経口投与後のこれらの化合物の薬物動態および代謝については、ラットにおいて artepillin C および <i>p</i>-coumaric acid を単一成分として、それぞれ投与した際の薬物動態研究の報告例があるのみで、ヒトにおける動態は知られていない。そこで、12 名の被験者に BGP サプリメント (360mg の BGP エタノール抽出粉末を含む 3 カプセル) を摂取してもらい、摂取 24 h 後まで経時的に採血を実施し、得られた血漿中に出現する BGP 由来代謝物を LC-MS/MS を用いて分析した。</p>	

一般にポリフェノール化合物は体内では抱合体として存在することから、脱抱合酵素による加水分解処理を行うことで抱合化の割合を評価した。その結果、BGP カプセル摂取後の血漿では Artepillin C と drupanin が主要吸収成分として検出され、いずれもそのうち約 90%がグルクロン酸付加された抱合体として検出された。興味深いことに、含有量が最も高値である Artepillin C の抱合体よりも drupanin 抱合体の血漿中濃度の方が高いという結果が得られた。また、baccharin はいずれの血漿からも検出されなかった。その他の含有成分についても血漿中代謝物の構造を明らかにし、さらに、BGP の投与後に吸収された各桂皮酸誘導体の量と、BGP 中の成分含有量が比例しないことを明らかにした。

### 3. ラットにおけるブラジル産グリーンプロポリスの主要成分である桂皮酸誘導体の吸収・代謝・排泄動態の解明

ヒトでの BGP 由来桂皮酸誘導体の吸収量が摂取量に相関しなかった理由として、分子により異なる吸収性、代謝により親化合物とは異なる分子に変換される可能性が考えられた。そこで BGP の主要な桂皮酸誘導体を単一成分としてラットに投与し、それらの代謝プロファイルをも BGP (混合物) として投与したものと比較した。その結果、桂皮酸誘導体の一部はグルクロン酸あるいは硫酸抱合体となるが、エステル加水分解およびヒドロキシ化が合わせて起こることが示された。Baccharin の場合、加水分解されて drupanin へと変換されてしまい検出されないことを明らかにした。ヒトとラットでの代謝に相違点は見られたものの、BGP の機能性関与成分として期待される Artepillin C、drupanin、baccharin という 3 種の桂皮酸誘導体についてヒトでの代謝動態を推定する上で重要な知見を得ることができた。

本研究で明らかにされた生体利用性情報は、BGP の示す機能性にかかる作用機序を解明するための基盤的研究として重要な意義がある。また食事由来の様々な桂皮酸誘導体は、その健康効果が注目されているもののそれらの代謝を詳細に検討した例は少なく、植物性機能性成分の生体利用性に関するメタボロミクスデータの集積にも大きく貢献すると考えられる。以上のことから、本研究内容には新規性・独創性があり、学位論文として高く評価できると判断した。