

氏 名 (本 国 籍)	服部 浩之 (愛知県)
学 位 の 種 類	博士 (農学)
学 位 記 番 号	農博甲第 7 2 9 号
学 位 授 与 年 月 日	令和 2 年 3 月 1 3 日
研 究 科 及 び 専 攻	連合農学研究科 生物資源科学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学 位 論 文 題 目	A Comprehensive Study of Molecular Mechanisms on Anti-obesity Effect by the Constituents of Grains of Paradise (香辛料 Grains of Paradise 成分の肥満抑制効果とその 分子メカニズムの網羅的解明)
審 査 委 員 会	主査 岐阜大学 准教授 島 田 昌 也 副査 岐阜大学 教 授 光 永 徹 副査 静岡大学 教 授 河 合 真 吾 副査 岐阜大学 助 教 山 内 恒 生

論 文 の 内 容 の 要 旨

日本における主要な死因は大きく変化し、結核や肺炎などの感染症から、がんや心疾患、脳血管疾患などのいわゆる「成人病」に変化してきた。成人病の発症には生活習慣（環境要因）が大きく関わっていることが明らかとなり、最近では「生活習慣病」と呼ばれている。その中でも特に肥満は様々な合併症を引き起こす危険性が非常に高く、それを原因とする死亡者数は世界で 400 万人と推定されており、肥満改善を含む生活習慣病への対策が急務とされている。そこで本研究では、肥満の予防改善に対する新規機能性素材の開拓を目指し、古来よりアフリカを中心に用いられている香辛料の Grains of Paradise (GOP) を研究試料とした。

本研究では、GOP の新規機能性探索としてマウスの体重増加や血清および肝臓中におけるトータルコレステロール (TC) やトリグリセリド (TG) 濃度に与える影響を検討した。また、GOP 抽出物の経口投与による褐色脂肪組織を支配する交感神経活動 (BAT-SNA) 測定ならびに GOP 抽出物に含まれる有効成分の単離・構造決定を試みた。

GOP 粉末のメタノール振盪抽出により得られた抽出物はヘキサン、エーテル、酢酸エチル、メタノールで逐次抽出し、ヘキサンおよびエーテル可溶部から各種クロマトグラフィーを用いて 20 種類の化合物 Compound A-T を単離した。¹H-, ¹³C-NMR および 2DNMR 分析や MALDI-TOF-MS 分析結果から、Compound A-T はすべてバニロイドおよびジアリルヘプタノイドであることを確認した。これらのうち 18 個は既知化合物の 6-gingerol, 6-shogaol, 6-paradol 等であると同定

し、Compound J および R は新規化合物と構造決定した。

Vanillin を出発物質として GOP の主要成分である 6-gingerol や 6-shogaol, 6-paradol ならびに微量あるいは新規成分である Compound C, J, および R の合成を試みた。主要成分の合成において、Vanillin から作成した benzylzingerone と hexanal を用いた Aldol 反応や脱水反応から目的化合物である 6-gingerol や 6-shogaol, 6-paradol の合成に成功した。また Compound C の絶対立体配置を決定するためにキラル合成を行い、目的化合物である *S*-Compound C のキラル合成に成功した。また *R*-Compound C も合成し、単離した Compound C とともにキラルカラム HPLC 分析したところ、天然型の Compound C は 1:1.7 の R/S 体混合物であることが明らかとなった。

5 週齢の雄 ddy マウスは 1 週間の予備飼育後、通常飼料 (ND) あるいは高脂肪食 (HFD) を与えながら GOP 抽出物や 6-gingerol, 6-shogaol, 6-paradol を経口投与し、さらに 2 週間飼育した。マウスは 8 週齢で解剖し、各組織重量や血清および肝臓トータルコレステロール (TC), トリグリセリド (TG) 濃度を測定した。

GOP 抽出物や 6-paradol は体重増加、脂肪組織量ならびに肝臓 TC および TG 濃度を有意に減少した。一方で、6-gingerol は体重増加には影響せず、肝臓の脂質代謝改善に大きく寄与した。また 6-shogaol の肥満抑制作用は低かった。これらの結果から、体重増加や脂肪蓄積、脂質代謝改善に効果的な GOP 成分はそれぞれ異なり、各成分が相加的に機能することで GOP の肥満抑制作用を発現したと考えられる。

飼育実験から得られた GOP 成分の肥満抑制作用が、トウガラシに含まれるカプサイシンのように交感神経活動の活性化を介した熱産生による肥満抑制機構に起因するものであると推測し、褐色脂肪組織を支配する交感神経活動測定を行った。11-13 週齢の雄 Wistar ラットはウレタン麻酔処理した後、ゾンデを口から差し込んだ状態で交感神経活動を測定した。活動が安定したところで GOP 抽出物や 6-gingerol, 6-shogaol の経口投与を行ったところ、予想に反し、それらの経口投与により交感神経活動は減少した。

本研究において今回得られた結果は、効能という面においてはカプサイシンと一致するが、作用機構という面においては異なることを示したため、GOP はトウガラシに含まれるカプサイシンとは異なり、交感神経系を介さない肥満抑制機構で脂質代謝を改善することを示唆した。

審 査 結 果 の 要 旨

申請者服部浩之さんは、アフリカ産の香辛料であるグレイズオブパラダイス(GOP)およびその抽出成分がマウスの肥満抑制を示すことを明らかにし、活性成分として 6-gingerol, 6-shogaol, 6-paradol を単離同定すると共に、新規化合物 3 種を含む 21 種のバニロイド化合物を単離同定した。また、新規化合物 C を有機合成により作成し、絶対立体配置を決定した。一方、GOP 肥満抑制活性成分を投与したラットの交感神経活動は亢進せず、カプサイシンとは異なる挙動を示し GOP 成分は TRPV1 を介さない肥満抑制機構を提案した。

今後は TRPV1 のノックアウトマウスでの実験により、GOP の詳細な肥満抑制メカニズムの解明が進みさらに臨床実験での効果が認められれば、実用性のある肥満治療薬の開発が期待される。

本学位論文の基礎論文は以下の 2 報である。

1. Hiroyuki Hattori, Kosei Yamauchi, Onwona-Agyeman Siaw, Tohru Mitsunaga, Identification of vanilloid compounds in Grains of Paradise and their effects on sympathetic nerve activity, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98, 4742-4748, 2018
2. Hiroyuki Hattori, Tohru Mitsunaga, Derrick L. J. Clive, Synthesis of Phenolic Components of Grains of Paradise, *Tetrahedron Letters*, 60, 1989-1991, 2019