九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

トマトおよびブロッコリースプラウトの肝機能改善作用に関する研究

牛田, 悠介

https://doi.org/10.15017/1785459

出版情報：九州大学, 2016, 博士（農学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名　：牛田　悠介

論文題名　：トマトおよびブロッコリースプラウトの肝機能改善作用に関する研究

区　　分　：乙

論　文　内　容　の　要　旨

健康寿命延伸を目的として、生活習慣の改善と定期的な「健診・検診」を組合せた自律的な健康管理が推奨されている。現在、人間ドック受診者の約 3 割が、暴飲暴食等を原因とした肝機能異常を抱える。自覚症状を得にくい肝臓については特に、健診結果に基づき速やかな対策を講じる必要がある。そこで本研究では、野菜摂取による肝機能改善作用を明らかにすることを目的として、トマトおよびブロッコリースプラウト (BS) について詳細な検討を試みた。

まず、トマト摂取がアルコール代謝に及ぼす影響を検討した。健常男性を対象にクロスオーバー試験を実施した結果、飲酒時のトマト摂取がアルコール代謝を促進することを明らかにした。雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた検討の結果、トマト由来の水溶性成分がピルビン酸生合成を亢進し、肝臓の NAD/NADH 比の是正によって、一連のアルコール代謝関連酵素の活性を高めていることが判明した。

次に、BS 由来成分であるスルフォラファン (SFN) によるアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 誘導作用の解明を試みた。マウス由来肝がん細胞株 (Hepa 1c1c7) を用いた *in vitro* 試験の結果、SFN の ALDH 誘導作用を初めて確認した。SFN を含む種々の化合物の ALDH 誘導能と第二相酵素 (NQO1) 誘導能との間に正の相関が認められたこと、転写因子 Nrf2 欠損マウス由来胎児線維芽細胞において SFN の ALDH 誘導作用が完全に消失したことから、ALDH も第二相酵素と同様に Keap1-Nrf2-ARE pathway を介して誘導されることが明らかとなった。また、SFN 摂取によりマウス肝臓の ALDH が誘導され、その結果、エタノール投与後のアセトアルデヒド代謝が顕著に促進されることを実証した。

続いて、SFN の腸管上皮における吸収機構の解明を試みた。透過試験の結果、SFN が受動拡散により Caco-2 細胞単層膜を透過することが判明した。さらに、SFN の透過がタイトジャンクション閉口剤により抑制されたこと、フルオレセインの透過を SFN が競合的に阻害したことから、SFN が細胞間隙を介して Caco-2 細胞単層膜を透過することを初めて明らかにした。なお、SFN のグルタチオン抱合体が基底膜側から検出されたことから、SFN の一部は細胞内を透過していることが示唆された。

健常被験者を対象とした無作為化オープンラベル試験において、SFN の前駆体であるグルコラファニン (GR) を含有する BS サプリメント摂取による SFN 吸収性と第二相酵素誘導作用を評価した。その結果、3 または 6 粒の BS サプリメント (GR = 30 or 60 mg) の摂取により、GR 用量依存的な SFN 吸収量の増加および血中第二相酵素（GST および NQO1）活性の上昇が認められたことから、体内に吸収された SFN は転写因子 Nrf2 を介して第二相酵素を含む下流の遺伝子群の発現を誘導していることが示唆された。

SFN の肝機能改善作用について検討するために、肝機能異常の男性を対象に無作為化プラセボ対照二重盲検試験を行った。その結果、BS サプリメント (GR = 30 mg) の摂取により、主要な肝機能マーカー（ALT や γ-GTP）および酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG の数値が有意に改善し

た。BS サプリメント摂取群において、肝機能マーカーの変化量と尿中 8-OHdG の変化量との間に有意な相関が認められた。また、BS 抽出物を摂取させた慢性肝障害モデルラットの肝臓において、第二相酵素誘導を介した酸化ストレスの上昇抑制が認められた。以上の結果から、SFN は第二相酵素など種々の生体防御遺伝子を誘導することで肝臓の酸化ストレスを軽減し、肝機能を改善することが明らかとなった。

以上、本研究の成果として、トマト摂取によるアルコール代謝促進作用を、健常男性を対象とした試験により明らかにした。BS 由来成分である SFN については、アセトアルデヒド代謝促進作用を解明するとともに、その腸管吸収機構を明らかにした。また、SFN の前駆体を含む BS サプリメントの摂取により、ヒト体内に SFN が吸収され、その結果、第二相酵素など種々の遺伝子発現が誘導されることを確認した。さらに、肝機能異常の男性を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験において、BS サプリメント摂取による肝機能改善効果を明らかにした。これら一連の成果は、トマトや BS 摂取の有効性、さらには野菜摂取による健康維持機能の解明に資するものであり、野菜を基本とする機能性食品の開発に大いに貢献すると考える。