



Title	北海道産アスパラガス未利用資源の有効利用に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	伊藤, 知洋
Citation	北海道大学. 博士(農学) 乙第7198号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/91865
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	ITO_Tomohiro_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（農学） 氏名 伊藤知洋

審査担当者：

主査	教授	松浦英幸
副査	教授	石塚敏
副査	教授	橋本誠
副査	准教授	比良徹
副査	准教授	北岡直樹

学位論文題名

北海道産アスパラガス未利用資源の有効利用に関する研究

本論文は 4 章からなり、図 29、表 21、引用文献 164 を含む、頁数 121 の和文論文であり、別に参考論文 4 編（うち 1 編、日本語）、参考論文（その他） 2 編が添えられている。

ストレスや疲労は現代社会において大きな問題となっている。全ての生命体は、様々なストレスから生き残るための防御機構を有している。その一つの機構として、熱ショックタンパク質（heat shock protein：HSP）の誘導が挙げられる。HSP は生物がストレスを受けた場合に細胞内に誘導されるタンパク質であり、細胞を保護する。しかし、これまで HSP70 と睡眠の関係については詳細が明らかになっておらず、既存の HSP70 誘導物質も睡眠への影響に関する研究は進んでいない。よって、これらを解明する試みは、ストレス回避の一助になり得ると思われた。

学位申請者は、*Hsp70* mRNA の発現量の上昇活性を有する素材の探索、機能性成分の精製単離、構造決定、これを含む素材の睡眠への影響について検討した。

1) *Hsp70* mRNA の発現量の上昇活性を有する素材の探索及び製造方法の確立

北海道産の農水産物を収集し、熱水抽出物を作製した。得られた抽出物を用いて HeLa 細胞における *Hsp70* mRNA の発現量の上昇活性を半定量 PCR により評価した。その結果、アスパラガス（*Asparagus officinalis*）若茎熱水抽出物に最も高い活性を認め、活性物質探索の結果、新規化合物である (S)-(2-formylfuran-5-yl)methyl 5-oxopyrrolidine-2-carboxylate を発見した。この化合物は生アスパラガスには含有されず、熱水抽出過程で生成することも明らかとした。加えて、流通のために切り落とされるアスパラガス下端部を利用し、酵素処理を加えることで、*Hsp70* mRNA の発現量の上昇活性を有する素材として工業レベルでの製造を可能にした。

2) *In vitro* 及び *in vivo* における酵素処理アスパラガス熱水抽出物 (ETAS) の *Hsp70* 発現量及びストレス指標に対する効果

上述の酵素処理アスパラガス熱水抽出物 (ETAS) について、*in vitro* で *Hsp70* mRNA 及び HSP70 タンパク質発現量を評価し、さらに *in vivo* でマウス断眠モデルを用いて抗ストレス効果を検討した。その結果、*in vitro* で ETAS は濃度依存的に *Hsp70* mRNA 及び HSP70 タンパク質の発現量を上昇させることを見出した。また、*in vivo* で ETAS はストレス指標であるコルチコステロン濃度を有意に減少させるとともに、酸化ストレス指標としての血中の過酸化脂質量 (血清トリグリセライド (TG) 量に対する血清過酸化脂質 (LPO) 量比 (LPO/TG)) についても有意に減少させ、さらに脱毛の発生率を抑制する活性を実証した。さらに、脱毛の発生率を抑制した。これらの結果から、学位申請者は、ETAS が抗ストレス効果を有し、身体的及び精神的ストレスを軽減することを発見した。

3) 健常成人における ETAS の *Hsp70* mRNA 発現、ストレス指標及び睡眠に対する効果

Ames 試験、マウス骨髄小核試験、ラット急性及び亜慢性経口投与毒性試験を実施した結果、ETAS に毒性は認められなかった。さらに、3 つのヒト介入試験を行い、ETAS の睡眠への影響を評価した。試験 1 として実施した非盲検試験 (被験者 20 名) の結果、ETAS 摂取群は摂取前と比較して有意に血液細胞の *Hsp70* mRNA 発現量が上昇することを発見した。試験 2 の無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (被験者 20 名) では、ETAS 摂取群はプラセボ群と比較して、自律神経系 (ANS) 状態を表す指標のうち、トータルパワー (エネルギー)、ANS バランス及び肉体的ストレスの指標で有意に高いスコアを認めた。さらに、試験 3 の無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験 (被験者 18 名) の結果、プラセボ摂取前後では血清及び唾液コルチゾールレベルが有意に増加したが、ETAS 摂取前後では著しい変化は無いことを発見した。加えて、唾液中のクロモグラニン A (s-CgA) に関しては、ETAS の摂取前後で有意な減少を認めた。同試験において、ETAS の睡眠に対する効果の検証も併せて進め、その服用は睡眠効率が 90%以上の被験者の実睡眠時間を有意に減少させ、90%以下の被験者の実睡眠時間を増加させる傾向を明らかとした。また、アンケート調査から、ETAS 摂取により早朝覚醒の減少、悪夢を見る頻度の減少、食欲増加の有益な効果を認めた。これらの結果から、ETAS にはストレス関連ホルモンをポジティブに変化させ、被験者の睡眠の質を改善させる効果を発見した。

HSP70 の働きと睡眠の質との関連をダイレクトには証明はできなかったが、以上の実験結果をもとに学位申請者は *Hsp70* mRNA の発現量の上昇活性を有する新規化合物の取得に成功しかつ、これを含む ETAS が良質な睡眠をもたらすために有益であると結論した。よって、審査員一同は、伊藤 知洋氏が博士 (農学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。