

様式(7)

報告番号	甲栄 第 223 号
論文内容要旨	
氏名	Bandaruk Yauhen
題目	Evaluation of the Inhibitory Effects of Quercetin-Related Flavonoids and Tea Catechins on the Monoamine Oxidase-A Reaction in Mouse Brain Mitochondria (マウス脳ミトコンドリアにおけるモノアミンオキシダーゼA反応へのケルセチン関連フラボノイドと茶カテキンの阻害作用の評価)
<p>Monoamine oxidase-A (MAO-A) plays a crucial role in the metabolism of neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) in the brain. Elevated activity of MAO-A leads to depletion of serotonin in the brain, therefore it is considered to contribute to the pathogenesis of depression. Antidepressant-like activity was shown for many naturally occurring polyphenolic compounds such as flavonol quercetin. Although exact mechanisms of antidepressant-like activity of flavonoids remain unclear, MAO-A is considered as a possible target of their action. Metabolites of flavonoids may penetrate the blood brain barrier and accumulate in the brain. Therefore, it is possible the direct interaction with MAO-A. Inhibitory activity of flavonoids including quercetin on MAO-A was shown. This study aimed to clarify the relationship between structure of some groups of food flavonoids and their MAO-A's inhibitory activity, that could promote the understanding of the contribution of inhibition of MAO-A to antidepressant-like action of flavonoids. MAO-A inhibitory activity of flavonol quercetin and its methylated derivative isorhamnetin (3'-O-methyl quercetin) and tamarixetin (4'-O-methyl quercetin), flavone luteolin, green tea catechins (-)-epicatechin, (-)-epicatechin gallate, (-)-epigallocatechin and (-)-epigallocatechin gallate was evaluated by measuring of 5-hydroxyindole acetaldehyde (5-HIAL) formation during reaction of oxidative deamination of serotonin by MAO-A in isolated mitochondrial fraction obtained from mouse brain. Luteolin and quercetin showed the highest MAO-A inhibitory activity with calculated IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration) about 2 μM and 42 μM respectively, whereas their O-methylated derivatives isorhamnetin, tamarixetin and group of catechins exerted weak or didn't exert any inhibitory action on MAO-A activity. Flavone which possesses flat structure of three rings was a strong MAO-A's inhibitor while flavanone which does not possess the flat structure showed very weak activity. Therefore flat structure of three rings, lack of 3-OH-group in the ring C and nonmethylated catechol group in the ring B in the structure of flavonoids seems to be required for exerting the inhibitory effect on MAO-reaction. Analysis of Lineweaver-Burk plot indicated that the inhibition of MAO-A by flavonoids is noncompetitive. Therefore we concluded that flavonoids are bound to MAO-A enzyme molecule at the site different from active center. Quercetin showed a strong inhibitory effect on MAO-A in mitochondrial fraction obtained from mouse brain in contrast to that of small intestine, while MAO-A inhibitor clorgyline showed stronger effect in small intestine. MAO-A in small intestine plays an important role in the detoxification of potentially toxic amines and its inhibition by strong therapeutic inhibitors may cause undesirable side effects. On the other hand, quercetin is a mild MAO-A inhibitor preferably affecting MAO-A in the brain. In other words, quercetin has a potential as mild safe antidepressant compound.</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 223 号 バンドルク ヤウゲン 氏名 Bandaruk Yauhen
審査委員	主査 酒井 徹 副査 近藤茂忠 副査 馬渡一論
<p>題 目 Evaluation of the Inhibitory Effects of Quercetin-Related Flavonoids and Tea Catechins on the Monoamine Oxidase-A Reaction in Mouse Brain Mitochondria (マウス脳ミトコンドリアにおけるモノアミンオキシダーゼ A 反応へのケルセチン関連フラボノイドと茶カテキンの阻害作用の評価)</p> <p>著 者 <u>Yauhen Bandaruk</u>, Rie Mukai, Tomoyuki Kawamura, Hisao Nemoto, Junji Terao 2012 年 9 月発行 Journal of Agricultural and Food Chemistry 第 60 巻第 41 号 10270-10277 ページに発表済</p> <p>近年、代表的なフラボノイド化合物であるケルセチンは、抗ストレス作用が期待されるハーブ類の有効成分として注目されており、動物モデルにおけるケルセチンの抗うつ様活性も報告された。抗うつ作用発現のメカニズムのひとつに神経伝達物質であるセロトニンの代謝調節があるが、ケルセチンはセロトニンの酸化的代謝酵素 monoamine oxidase-A (MAO-A) 活性を阻害することが知られている。しかしその詳細な阻害機構や、抗うつ様作用におけるケルセチン関連化合物の MAO-A 阻害活性の生理的意義は不明である。そこで本研究は、ケルセチンの MAO-A 活性阻害のメカニズムと構造活性相関を明らかにすることにより、食品因子としてのケルセチンの抗うつ様活性の生理的意義を評価することを試みた。</p> <p>C57BL/6j 雄性マウス (6 週齢) の脳ミトコンドリア画分を遠心分離法で単離し、MAO-A 活性阻害実験に供した。同時に採取した小腸からもミトコンドリア画分を調製した。各フラボノイド化合物による MAO-A 阻害活性は反応生成物を直接測定する HPLC 法で測定した。フラボノイドとして、ケルセチン (1)、ルテオリン (2) (3-位の OH 基を持たないフラボン類)、イソラムネチン (3) とタマリキセチン (4) (B 環のカテコール構造の一部が μ-メトキシ基に変換されたフラボノール類)、4 種類の茶カテキン類 (エピカテキン (6)、エピガロカテキン (7)、エピカテキンガレート (8)、エピガロカテキンガレート (9)) を用いて MAO-A 活性を比較したところ、1, 2 のみに阻害がみとめられた。したがって、直接 MAO-A 活性阻害に働くのは 1 と 2 であり、カテコール構造が阻害活性に関与することが明らかになった。また、4 種の茶カテキン類 (6, 7, 8, 9) はどれも阻害活性を示さなかったことから、これらカテキン類の基本骨格である非平面フラバノン構造は MAO-A 活性を阻害しないと推定された。脳に比べて小腸ミトコンドリアの MAO-A 活性は高いが、ケルセチンの小腸ミトコンドリア MAO-A 阻害活性は脳ミトコンドリアの場合に比べて低いことから、MAO-A 阻害抗うつ薬にみられる副作用 (食物由来モノアミンの代謝障害: チーズ効果) は起こり難いことが明らかになった。</p> <p>食品からケルセチンを日常的に摂取することは、脳内ミトコンドリア MAO-A 活性阻害を介して、脳内セロトニン代謝を調節する可能性があることがこれらの実験結果から示された。したがって、ケルセチンに富む食材を積極的に摂取することは、その効果は弱いが高安全性が高い抗ストレス効果をもたらすことが示唆される。</p> <p>以上の結果から、本研究は食品成分の機能解明に寄与するものであり、博士(栄養学)に値すると判定した。</p>	