

氏 名	李 可心
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博甲第 6728 号
学位授与の日付	2022年 9月 22日
学位授与の要件	環境生命科学研究科 農生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Role of endogenous antioxidant system regulation in the acetaldehyde resistance enhanced by quercetin and its intestinal catabolites (ケルセチンとその腸内異化物のアセトアルデヒド耐性増強作用における内因性抗酸化システム制御の役割)
論文審査委員	教授 清田 洋正 教授 中村 宜督 教授 村田 芳行 教授 木村 吉伸
<b>学位論文内容の要旨</b>	
<p>In the current research, I have evaluated the intestinal catabolites, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and 3-hydroxyphenylacetic acid (OPAC), as well as quercetin, which have potential cytoprotection against acetaldehyde-induced toxicity in mouse Hepatoma Hepa1c1c7 cells. Furthermore, the combination of DOPAC and OPAC possessed more significant protection than each compound alone at the same concentration. I also investigated the molecular mechanisms underlying the cytoprotective effects of quercetin and its catabolites on the acetaldehyde-induced cytotoxicity in the cells.</p> <p>Quercetin enhanced the resistance against the acetaldehyde-induced cytotoxicity in Hepa1c1c7 cells, possibly via modulating the total aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity and related gene expression. In addition, acetaldehyde-induced reactive oxygen species (ROS) induction can be lower decreased by quercetin in a concentration-dependent manner. The total intracellular glutathione (GSH) level and the gene expressions of the representative phase 2 drug-metabolizing enzymes were up-regulated by quercetin. An HO-1 inhibitor, tin protoporphyrin IX (SNPP), abolished the reduction of ROS production by quercetin, whereas a GSH biosynthesis inhibitor, buthionine sulphoximine (BSO) did not.</p> <p>As the major microbiota catabolites of quercetin, DOPAC and OPAC, both of them inhibited the acetaldehyde-induced cytotoxicity in Hepa1c1c7 cells. DOPAC also showed a cytoprotective effect against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity in the cells, but OPAC did not. The combination of DOPAC and OPAC possessed protected the cells from acetaldehyde- and hydrogen peroxide-induced cytotoxicity at the concentration of which the single pretreatment of each compound showed no significant effect. Furthermore, the results suggested that the quercetin intestinal catabolites concertedly protect the cells from acetaldehyde through the enhanced resistance against oxidative stress by the GSH-dependent up-regulation of the ALDH activity.</p> <p>In conclusion, this series of studies reveals the significant role of endogenous antioxidant system regulation in the acetaldehyde resistance enhanced by quercetin and its intestinal catabolites.</p>	

## 論文審査結果の要旨

フラボノイドは植物中で配糖体として存在しており、ヒトにとって難吸収性であるが、フラボノイド配糖体は大腸の腸内細菌叢で代謝され、吸収されることが最近明らかになりつつある。例えば、タマネギ由来ケルセチン配糖体は腸内微生物叢によってケルセチンアグリコンや3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)、3-ヒドロキシフェニル酢酸 (OPAC) などのフェノール酸へと代謝される。本研究では、ケルセチンやその腸内異化物の組合せ処理による細胞保護作用を明らかにし、内因性抗酸化システムの制御が保護作用にどのように関与するかを解明しようとしている。

まず、ケルセチンが培養肝細胞モデルにおいてアセトアルデヒド誘導酸化ストレスや細胞死を緩和するだけでなく、低分子抗酸化物質合成酵素群を上方調節することを明らかにした。また、ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) 阻害剤が毒性緩和作用を解除したことから、ケルセチンは肝細胞のHO-1活性を増強して低分子抗酸化物質の合成を促し、細胞を保護することが示唆された。

続いて、DOPACとOPACの組合せ処理が肝細胞のアセトアルデヒド毒性だけでなく、過酸化水素毒性に対しても保護作用を示すことを確認した。グルタチオン合成酵素阻害剤 (BSO) は、組合せ処理で増加した細胞内グルタチオン量やALDH活性を低下させるだけでなく、細胞保護作用も完全に打ち消し、腸内異化物は協調して、グルタチオン依存的に細胞保護作用を示すことが示唆された。

本研究成果は、ケルセチンとその代謝物の生体内での細胞保護メカニズムについて、その科学的な根拠を提供すると共に、その詳細な分子メカニズムを解明した。また、今後の研究の進展により、食品成分のもつ機能性・安全性への科学的理解に大きく貢献することが期待される。従って、本研究内容は、学術的な価値のみならず、実用に結びつく技術の礎となるものであり、本審査委員会は、本論文が博士(学術)の学位論文に値するものと判断した。