OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Multidisciplinary metabolomics approach reveals meglutol as an important bioactive metabolite in tempe, an Indonesian traditional fermented food
Author(s)	Marvin, Nathanael Iman
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/92927
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

Form 3

Abstract of Thesis

Name （MARVIN NATHANAEL IMAN）	
Title	Multidisciplinary metabolomics approach reveals meglutol as an important bioactive metabolite in tempe, an Indonesian traditional fermented food (インドネシアの伝統的発酵食品「テンペ」に含まれるメグルトールが重要な生理活性代謝物であることを明らかにするための学際的メタボロミクスアプローチ)

Tempe, a traditional Indonesian fermented food made from soybeans, is renowned for its high nutritional and functional content. Previous research on tempe's functionality has mostly focused on overall bioactivity without identifying specific bioactive metabolites. This study aims to profile the bioactive components of tempe using comprehensive metabolomics techniques and investigate their health benefits through nutritional epidemiological analysis.

Metabolomics-based approaches, including widely-targeted GC-MS, untargeted LC-MS, and targeted HPLC-PDA-MS analyses, were employed to identify 16 bioactive metabolites in soybean, germinated soybean, and soybean tempe. Among these metabolites are well-known soy isoflavones and other compounds such as 3-hydroxy-3-methylglutaric acid (meglutol), which was highlighted for the first time in tempe. Meglutol is a hypolipidemic agent found in select food sources, with limited studies on its health benefits.

To provide a thorough characterization of meglutol's bioactive potential, its association with cardiovascular risk is examined through epidemiological analyses involving two well-characterized cohorts, the Boston Puerto Rican Health Study (BPHRS) and the San Juan Overweight Adult Longitudinal Study (SOALS). Meta-analysis involving these two cohorts reveals a significant association between lower baseline plasma meglutol concentration (per 1-SD) and decreased LDL-C concentration (β [SE]: -5.5 [1.6, P = 0.0005). The results presented in this chapter are the first epidemiological evidence of the LDL-lowering effect of meglutol. Furthermore, following stratifications of the constructed models, these associations were found to be stronger in metabolically-compromised groups, including patients with type-2 diabetes, high BMI levels, and patients taking lipid-lowering medication.

A survey of the meglutol concentrations in various foods previously documented to contain meglutol are reported. Tempe was found to contains significantly higher meglutol levels compared to other known meglutol-containing foods. Building upon this finding, the modulation of meglutol through tempe fermentation was investigated. Furthermore, raw material substitution strategies to optimize meglutol concentrations in tempe were explored. Significant increases in meglutol levels in soybean, edamame, white bean, red kidney bean, and green pea following tempe fermentation were observed. Notably, green pea tempe exhibited the highest concentration of meglutol at 21.8±4.6 mg/100g, which is over ten times higher than that found in regular soybean.

In conclusion, this research provides a comprehensive analysis of bioactive metabolites in tempe, highlighting meglutol as a promising hypolipidemic bioactive metabolite. The findings suggest tempe, particularly green pea tempe, as a potential functional food rich in meglutol for controlling LDL-C levels.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	(MARVIN NATHANAEL IMAN)	
	（職）	氏　　名
論文審査担当者	主 査　教 授	福﨑　英一郎
	副 査　教 授	村中　俊哉
	副 査　教 授	青木　航
	副 査　准 教 授	SASTIA PRAMA PUTRI

論文審査の結果の要旨

テンペは大豆から作られるインドネシアの伝統的な発酵食品であり、その高い栄養価と健康増進機能を有すると考えられてきた．しかしながらテンペの健康増進機能に関しては，大豆イソフラボンの作用による抗酸化作用や生理活性ペプチド等の限定的な研究しか報告が無かった．本研究は，包括的な代謝物分析を実施し，テンペの生理活性成分をプロファイリングし，栄養疫学的分析により生理活性成分の特徴を明らかにすることを試みた．本研究では，GC-MS ならびに LC-MS を用いたメタボロミクスを実施し，大豆，発芽大豆，大豆テンペからイジン、グリシチン、ゲニスチン、マロニルダイジン、マロニルゲニスチン、マロニルグリシチン、アセチルダイジン、アセチルゲニスチン アセチルグリシチン、ダイゼイン、グリシテイン、ゲニステイン、そして 3,4-ジヒドロキシ安息香酸、3-ヒドロキシアントラニル酸、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸（メグルトール）、4-アミノ酪酸（GABA）の 16 種類の生理活性代謝物を同定することに成功した．16 化合物の中で，特に抗高脂血症作用を有する生理活性代謝物である 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸（メグルトール）に特に注目し以下の研究を進めた．メグルトールの生理活性の可能性を徹底的に明らかにするために、Boston Puerto Rican Health Study（BPHRS）と San Juan Overweight Adult Longitudinal Study（SOALS）という 2 つの特徴的なコホートを用いた疫学的解析により、メグルトールと心血管リスクとの関連を検討した。これら 2 つのコホートを含むメタ分析により、ベースラインの血漿メグルトール濃度の低下（1SD あたり）と LDL-C 濃度の低下との間に有意な関連があることが明らかになった．本結果は、メグルトールの LDL 低下効果に関する最初の疫学的証拠である。さらに、構築したモデルを層別化したところ、これらの関連は、2 型糖尿病、高 BMI 値、脂質低下薬を服用している患者など、代謝的に損なわれている群でより強いことがわかった。さらに，食品との関連におけるメグルトールの包括的な探求を実施した．テンペは、他の既知のメグルトール含有食品と比較して、メグルトール濃度が有意に高いことが判明した。この発見に基づき、テンペの発酵によるメグルトールの調節が研究された。さらに、テンペ中のメグルトール濃度を最適化するための原料代替戦略も検討した。大豆、枝豆、白インゲン豆、赤インゲン豆、グリーンピースのテンペ発酵後、メグルトール濃度の有意な増加が観察された。特に、グリーンピースのテンペは高いメグルトール濃度を示し、それは通常の大豆テンペに比べて 10 倍以上だった．上記に示すように，本研究はメタボロミクスに基づく手法を用いて大豆テンペ中の生理活性代謝物を調査し，16 種類の化合物を同定した．その中で特にメグルトールに注目し，2 つの十分に特徴づけられたコホートのメタ分析を含む集団ベースの研究によって抗高脂血症特性を有する有望な生理活性代謝物であることを明らかにし，最後に、大豆以外の豆類を用いることによりメグルトール含量が大きく向上したテンペを作製することに成功した．本研究はテンペの抗高脂血症機能性食品としての可能性を示しした極めて重要な報告である．よって本論文は博士論文として価値があるものと認める．