

論文審査の結果の要旨

氏名：潘 欣

博士の専攻分野の名称：博士（工学）

論文題名：Elucidation of Anti-tumor and Anti-inflammatory Constituents from *Melia azedarach* L.

（センダン由来抗腫瘍および抗炎症成分の探索）

審査委員：（主査） 教授 仁科 淳 良

（副査） 教授 大月 穰 教授 櫛 泰 典

本論文の概要

本研究は、センダン (*Melia azedarach* L.) に含まれる主にリモノイド類の成分探索と生物活性評価を行い、生薬を起源とする創薬研究へ有用な情報を提供することを目的としたものである。リモノイドは、アポチルカランが酸化を受け4つの炭素が消失した変形トリテルペンであり、抗腫瘍、抗マラリア、抗菌等の様々な生物活性を示すとともに構造多様性を有するため、注目を集める化合物群である。一方、センダン科の植物には二次代謝産物としてリモノイドが含まれており、リモノイドの供給源であることが報告されている。インド伝承医学であるアーユルベダにおいて、センダン成分が駆虫剤、利尿剤、収斂剤や健胃薬などとして伝統的に用いられている。先行研究調査の結果、センダンの成分と生物活性に関するいくつかの報告がなされていたが、含有成分の詳細や生物活性の作用機構については十分に解明されていないと判断した。本研究は、センダンから主にリモノイド類の単離と化学構造の同定を行うとともに、単離化合物の抗炎症作用、抗がん作用を評価し、創薬の候補物質としての有用性を明らかにした。さらに単離化合物の構造と生物活性の相関に関する考察も行った。

以下に本論文の審査の結果を概説する。

第1章

本研究の背景、植物としてのセンダンおよびセンダンに含まれるリモノイド類の種類や生物活性評価に関する先行研究の調査結果を概説し、研究対象としてセンダンを選択した理由や本研究の新規性を確認するとともに研究目的を明確にしている。内容は妥当であった。

第2章

第1章で記述した本研究の目的に鑑み、センダン果実、葉部および樹皮抽出物の調製方法、試薬、装置および主な実験方法について記載している。特に植物原料から単離に至る操作と化学構造の解析法、単離化合物の生物活性評価方法について詳しく記述されており妥当な内容であると判断した。

第3章

センダン果実、葉部および樹皮抽出物由来の単離成分の構造解析および同定結果については以下の記述がなされており、博士学位論文の水準に達していると判断した。

1) リモノイド類の構造解析および同定

- i) Trichilin 型リモノイド：センダン果実から単離した7種の Trichilin 型リモノイドの構造解析を行い、2種の新規化合物の化学構造を同定したことを述べている。
- ii) Vilasinin 型リモノイド：センダン果実および葉部抽出物から3種の Vilasinin 型リモノイドを単離し化学構造を同定したことを述べている。
- iii) Havanensin 型リモノイド：センダン果実から Havanensin 型リモノイドを単離し化学構造を同定したことを述べている。
- iv) Salannin 型リモノイド：センダン果実および葉部抽出物から23種のリモノイドを単離し化学構造を同定し、うち17種は新規化合物であったことを述べている。
- v) Nimbin 型リモノイド：センダン果実抽出物から5種の Nimbin 型リモノイドを単離し化学構造を同定し、1-Detigloylochinolal が新規化合物であったことを述べている。
- vi) Nimbolinin 型リモノイド：センダン果実抽出物から Nimbolinin 型リモノイドを単離し化学構造を同定したことを述べている。

2) リモノイド以外のセンダン成分の構造解析および同定

センダン果実および樹皮抽出物から3種のトリテルペノイド、センダン葉部抽出物からアポカロテノ

イドおよびアルカロイド、センダン葉部および樹皮抽出物から5種のステロイドおよびステロイド配糖体、センダン樹皮抽出物から2種のフラボノイドを単離し化学構造を同定したことを述べている。

第4章

センダン由来の単離化合物を、抗炎症活性、抗がん活性すなわち抗発がんプロモーター活性およびがん細胞傷害活性の観点から評価し、以下の結果を得ている。新規な内容が多く含まれており、博士学位論文の水準を上回っていると判断した。

1) リポポリサッカライド (LPS) 誘発一酸化窒素産生抑制作用

9種のリモノイド、トリテルペノイド、アポカロテノイド、アルカロイドおよびステロイドの計13種の化合物について、RAW 264.7細胞を用いたLPS誘導一酸化窒素産生抑制試験およびRAW 264.7細胞に対する細胞毒性試験を行い、うち5種の化合物が、陽性参照化合物と同等以上の活性を示し、いずれの細胞毒性も微弱であったことが記述されている。5種のうち、特に顕著な活性を示した化合物が炎症を亢進するタンパク質を減らし、常在性のタンパク質には作用を及ぼさなかったことから、新たな抗炎症薬候補として有望であることを明らかにしている。

2) Epstein-Barrウイルス早期抗原 (EBV-EA) 発現抑制活性

29種のリモノイドおよびリモノイド以外の化合物の合計38化合物について、抗発がんプロモーター活性の指標である1-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 誘発EBV-EA発現抑制試験を行い、38種の化合物が、いずれも細胞毒性を殆ど示さず、うち5種のリモノイド、ステロイド、ステロイド配糖体および2種のフラボノイドが、参照化合物のβ-カロテンと同等以上の活性を示したことが記述されている。

3) ヒトがん細胞傷害活性：53種の化合物の白血病細胞 (HL60)、肺がん細胞 (A549)、十二指腸がん細胞 (AZ521) および乳がん細胞 (SK-BR-3) に対する細胞毒性を測定し、15種のリモノイドおよび3種のトリテルペノイドが、1種以上のがん細胞に対し顕著な傷害活性を示すことを明らかにしている。優れた傷害活性を示した化合物のうち2種はHL60およびAZ521、1種はHL60のアポトーシスを誘導することを確認し、さらにアポトーシス関連タンパク質の含有量測定によりアポトーシス誘導メカニズムを推定している。以上の結果から、本研究で単離した3種の化合物がアポトーシス誘導型抗がん剤のリード化合物として有望であることを明らかにしている。

第5章

総括として次のような記述がなされている。すなわち、センダン果実、葉部および樹皮抽出物から40種のリモノイドを含む合計53種の化合物を単離後化学構造を同定し、得られた単離化合物の生物活性を評価した結果、単離化合物に優れた抗炎症活性および抗がん活性を有する化合物が含まれていることと、抗がん活性を有する化合物のがん細胞に対するアポトーシス誘導機構に関する考察が簡潔に述べられている。第5章の内容は、本論文の総括として妥当であると判断した。

以上、本論文でまとめられた内容は、本論文の提出者が主体となって所属研究室で行った研究である。センダンからリモノイドなどを単離し、新規化合物を含む53種の化合物の化学構造を同定し、さらに単離した化合物に関して、これまで知られていなかった生物活性を明らかにし、生薬成分を利用した創薬研究への有用な情報提供が行われた点は、大いに評価すべきものである。このことは、本論文の提出者が自立して研究活動を行い、またはその他の高度な専門的業務に従事するに必要な能力およびその基礎となる豊かな学識を有していることを示すものである。

よって本論文は、博士(工学)の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成27年2月19日