

氏 名 (生年月日) おお 太 とも え 智 絵 (1986 年 7 月 28 日)

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 博 第 163 号

学位授与の日付 2017 年 3 月 18 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学 位 論 文 題 目 アーユル・ヴェーダ伝承薬物を素材とした機能性小分子の探索研究
—オトメアゼナ, オオバゲッキツ, チャの含有成分—

論 文 審 査 委 員 (主査) 教 授 松 田 久 司

(副査) 教 授 山 下 正 行

(副査) 教 授 渡 辺 徹 志

論 文 内 容 の 要 旨

はじめに

アーユル・ヴェーダ医学はインドおよびスリランカにおける伝統医学であり、用いられる伝承薬物は経験的に取捨選択され、現在まで伝承されていることから、安全性が高く、効果が実証されている医薬素材といえる。アーユル・ヴェーダ伝承薬物から医薬品原料が得られた代表例として、蛇の咬傷や精神疾患に用いられてきたインドジャボクが挙げられる。インドジャボクの根から単離されたレセルピンは、血圧降下剤や精神安定剤として使用されてきた。このようにアーユル・ヴェーダ伝承薬物は医薬品となる機能性小分子を含有している可能性がある。しかし、それらの中には科学的に未解明なものが数多く存在し、有効成分の解明や薬理学的知見を得ることは薬学領域において重要な課題の一つである。著者はアーユル・ヴェーダ伝承薬物の中でも使用経験が豊富であるにも関わらず、含有成分探索が不十分である素材を用いて研究を行った。すなわち、伝承薬効として記憶改善に用いられるオトメアゼナ (*Bacopa monniera*) 全草、食欲調整作用を有するオオバゲッキツ (*Murraya koenigii*) 葉部およびアッサム種チャ (*Camellia sinensis* var. *assamica*) 花部について含有成分の探索研究を行った。

第 1 章 アーユル・ヴェーダ伝承薬物の含有成分探索

第 1 節 オトメアゼナ (*B. monniera*)

ゴマノハグサ科オトメアゼナはインドなどのアジアに自生する植物であり、アーユル・ヴェーダ医学では記憶改善効果があると伝承されている。その全草の含有成分の分離、精製は一般的な逆相 HPLC 用 C18 カラムの使用では困難であった。その理由として著者はオトメアゼナに多種の構造類似体や構造異性体が含有しているのではないかと推察し、*p-p* 相互作用および双極子相互作用を利用した逆相 HPLC 用ペンタフルオロフェニル基結合型カラムを用いるなど成分分離条件の詳細な検討を行った。その結果、アセタール構造を有する珍しい変形ダンマラン型トリテルペン配糖体 [bacoside A3 (8, 単離収率 : 0.097%), bacopaside II (10, 単離収率 : 0.062%)] を主要成分として単離することに成功した。また、2 種の新規変形ダンマラン型トリテルペン配糖体 bacomosaponin A (1), B (2) および 5 種の新規フェニルエタノイド配糖体 bacomoside A-C2 (3-7) を単離、構造決定することができた (図 1)。新規成分の化学構造は NMR などの各種スペクトルデータの詳細な解析および化学反応の結果から決定した。単離化合物である 1, 2 および 8-11 は変形ダンマラン型トリテルペン配糖体であり、オトメアゼナ以

外の植物からは単離されておらず、この植物に特有の成分であった。

第2節 オオバゲッキツ (*M. koenigii*)

ミカン科オオバゲッキツはインドやスリランカなどの熱帯、亜熱帯地域に自生する多年生木本である。葉部が香辛料として使われ、健胃作用を期待して用いられている。オオバゲッキツ葉部の成分探索に着手したところ、2 種の新規カルバゾール型アルカロイド karapinchamine A (20) および B (21) を単離し、それらの化学構造を決定するとともに主要成分として mahanimbine (25, 単離収率: 0.081%) や mahanimbicine (24, 単離収率: 0.026%) を含む計 12 種の既知カルバゾール型アルカロイドを単離した (図 1)。単離化合物のうち、化合物 21–23 および 31 は環状構造を有する珍しいアルカロイドであった。

第3節 アッサム種チャ (*C. sinensis* var. *assamica*)

ツバキ科植物チャは多年生の常緑樹であり、アッサム種はインド、スリランカなどで栽培されている。著者らはこれまでに、中国種茶花 (*C. sinensis*, 花部) 由来サポニン成分にマウスの摂餌量抑制作用を見出した。一方、アッサム種茶花は中国種茶花と異なり、多様な構成糖を有するサポニンを含有し、各々のサポニンの単離、精製が困難であった。また、これまでにアッサム種茶花の含有成分の報告はされていなかった。著者は逆相 HPLC 用コレステリル基結合型 C18 カラム等を用いて詳細に分離条件を検討し成分研究を行ったところ、8 種の新規オレアナン型トリテルペン配糖体 floraassamsaponin I–VIII (34–41) および 3 種の既知成分を単離することができた (図 1)。

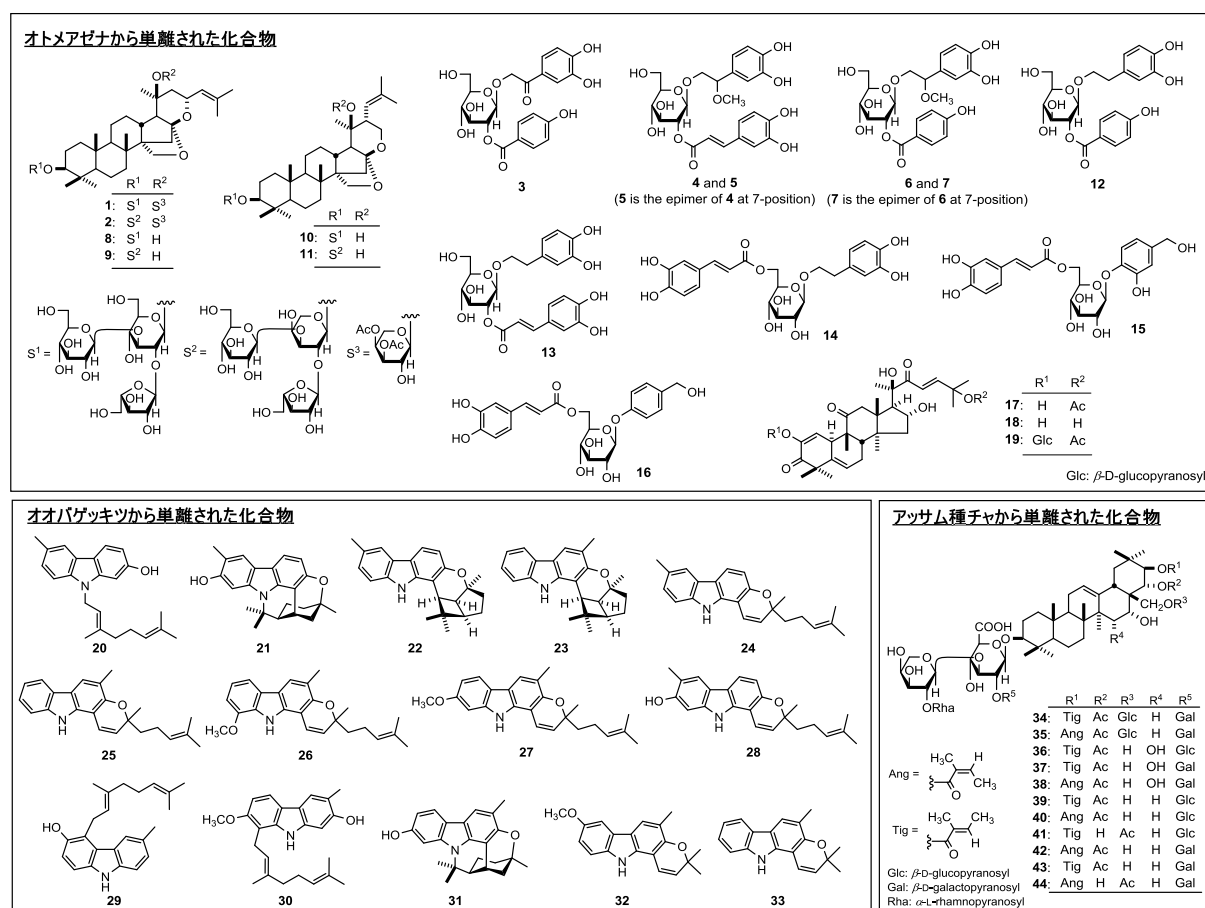


図 1. アーユル・ヴェーダ伝承薬物の含有成分の化学構造 (1–44)

第2章 含有成分の生物活性評価

オトメアゼナ全草、オオバゲッキツ葉部およびアッサム種チャ花部に含有する主要成分およびその関連化合物について、伝承薬効に関連した生物活性評価として食欲調整作用（胃内分泌細胞におけるアシル化グレリン量の分泌量変化）および PC12 細胞における細胞突起伸長促進作用の検討を行った。その結果、オオバゲッキツ葉部の成分 24 [促進率：193.7% (10 μ M)] に有意なグレリン分泌促進作用が認められた。オトメアゼナ全草の単離化合物については細胞突起伸長促進作用を認められなかった。その他、B16 melanoma 4A5 細胞におけるメラニン生成抑制作用の検討を行った結果、オオバゲッキツの成分 25 (IC₅₀ : ca. 1.4 mM) および 32 (IC₅₀ : 1.2 mM) に比較対照物質であるアルブチン (IC₅₀ = 174 mM) と比較して強いメラニン生成抑制作用を見出した。

総括

著者は3種のアーユル・ヴェーダ伝承薬物からトリテルペン配糖体、フェニルエタノイド配糖体、アルカロイドなど 17 種の新規化合物を含む計 44 種の成分を単離するとともに、それらの化合物が食欲亢進に関与するグレリン分泌促進作用、メラニン生成抑制作用などを示すことが明らかとなった。以上の結果より、アーユル・ヴェーダ伝承薬物は現在においても、医薬品シーズとなり得る機能性小分子を見出す上で有用であると考えられる。

審査の結果の要旨

アーユル・ヴェーダ医学はインドおよびスリランカにおける伝統医学である。それらの伝承薬物は人体への長年の使用経験による取捨選択を経て現代まで伝承されてきた。しかし、それらの中には有効成分が未詳の場合や伝承薬効の薬理学的研究が不十分であるなど科学的に未解明なものが数多く存在する。申請者は、使用経験が豊富であるにも関わらず科学研究が不十分である3種のアーユル・ヴェーダ伝承薬物に着目し、その機能性成分の探索を行うことを目的とした。すなわち、伝承薬効として記憶改善に用いられるオトメアゼナ (*Bacopa monniera*) 全草、食欲調節作用を有するオオバゲッキツ (*Murraya koenigii*) 葉部およびアッサム種チャ (*Camellia sinensis* var. *assamica*) 花部について含有成分の探索研究を行った。

1) ゴマノハグサ科オトメアゼナ (*B. monniera*) はインドなどのアジアに自生する植物でありアーユル・ヴェーダ医学では記憶改善効果があると伝承されている。その全草の含有成分の分離、精製は一般的な逆相 HPLC 用 C18 カラムの使用では困難であった。その理由としてオトメアゼナに多種の構造類似体や構造異性体が含有しているのではないかと推察し、 π - π 相互作用および双極子相互作用を利用した逆相 HPLC 用ペンタフルオロフェニル基結合型カラムを用いるなど成分分離条件の詳細な検討を行った。その結果、アセタール構造を有する珍しい変形ダンマラン型トリテルペン配糖体を主要成分として単離することに成功した。また、2 種の新規変形ダンマラン型トリテルペン配糖体および 5 種の新規フェニルエタノイド配糖体を単離、構造決定した。新規成分の化学構造は NMR などの各種スペクトルデータの詳細な解析および化学反応の結果から決定した。

2) ミカン科オオバゲッキツ (*M. koenigii*) はインドやスリランカなどの熱帯、亜熱帯地域に自生する多年生木本であり、その葉部は香辛料などとして健胃作用を期待して用いられる。オオバゲッキツ葉部の成分の探索を行ったところ、2 種の新規カルバゾール型アルカロイド karapinchamine A および B を単離し、それらの化学構造を決定するとともに計 12 種の既知カルバゾール型アルカロイドを単離し

た。

3) ツバキ科植物アッサム種チャ (*C. sinensis* var. *assamica*, 花部) はインド、スリランカなどで栽培されている。その花部（茶花）は多様な構成糖を有するサポニンを含有し、各々のサポニンの単離、精製が困難であった。そこで、逆相 HPLC 用コレステリル基結合型 C18 カラム等を用いるなど分離条件を詳細に検討することで多様な構成糖を有する 8 種の新規オレアナン型トリテルペン配糖体 floraassamsaponin I–VIII および 3 種の既知成分を単離することに成功した。

申請者は 3 種のアーユル・ヴェーダ伝承薬物から 17 種の新規化合物を含む計 44 種の成分を単離するとともに各種スペクトルデータの詳細な解析と化学的手法を適応した結果を考え合わせることで単離成分の化学構造を決定した。また、それらの化合物が食欲亢進に関与するグレリン分泌促進作用、メラニン生成抑制作用などを示すことを明らかにした。以上の結果より、アーユル・ヴェーダ伝承薬物が現在においても医薬品シーズとなり得る機能性小分子を見出す上で有用であると結論づけることができ、本研究は天然物化学分野をリードする研究として高く評価できる。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。