

学位論文要旨

氏名

ボガハワッテ・ラーララゲ・スダーマ・ボガハワッタ

題目

Osbeckia octandra の抗線維化効果の解析: 主要抗線維化化合物の同定と
その調節経路の解明

(Elucidation of antifibrotic effects for *Osbeckia octandra*: Isolation of main
antifibrotic compounds and identification of regulatory molecular pathways)

肝臓は、解毒、代謝、栄養分の貯蔵など、多くの機能を果たす。肝疾患には、肝炎、肝硬変、脂肪性肝疾患、肝臓がんなどが知られている。これらは、生活の質 (QOL) に大きな影響をもたらす。主訴として、疲労、黄疸、腹痛、精神機能の変化などがある。肝疾患は、肝不全などの合併症を引き起こし、生体肝移植が必要になることもある。肝疾患を患うと、生活への影響は小さくなく、身体的不快感、生産性の低下、経済的負担、精神的苦痛を引き起こしており、効果的な予防と治療戦略の立案が求められている。伝統・伝承医療は、スリランカ、タイ、インド、中国、日本などのアジア諸国において、肝疾患の治療に有効であることが認識されてきました。スリランカの伝統医療では、黄疸やウイルス性肝炎などの肝疾患の治療に *Osbeckia octandra* がより高い効果を持つとされている。その葉は、スリランカのコミュニティでハーブポリッジ (Kola kanda) の主成分となっている。

Osbeckia octandra のこれまでの薬理学的研究により、抗酸化作用、抗炎症作用、抗がん作用が実証されている。私たちは、独自の生理活性スクリーニングにおいて、*Osbeckia octandra* の熱水抽出物が肝線維症や肝硬変を緩和することを発見してきた。さらに、この植物からいくつかの生理活性化学成分が単離されている。しかし、これらの化合物が持つ抗線維化作用はまだ十分に解明されていない。

この分子メカニズムを解明するために、我々はラットモデルを用いて、*Osbeckia octandra* 粗懸濁液 (CLS) および異なる抽出法で調整した抽出物の線維化に対する治療効果を検証した。抗線維化作用を有する可能性のある画分を特定した後、NMR を用いて3つの主要化合物、すなわち pedunculagin (PDN)、casuarinin (CSU)、gallic acid (GA) を分離・特定し、質量分析によりその同一性を確認しました。

没食子酸 (GA) は、*in vitro* および *in vivo* において、すでに肝保護物質として認識されている。しかし、エラギタンニンが肝線維症に与える影響については、まだほとんど解明されていない。さらに、本研究では、*Osbeckia octandra* から PDN と CSU が初めて単離された。そこで、肝線維化には肝星細胞の活性化が重要な役割を果たし、様々なシグナル伝達経路に影響されることから、*in vitro* で活性化造血幹細胞株 (LX-2) を用いて PDN および CSU の治療効果およびメカニズムについて検討しました。

没食子酸 (GA) は、*in vitro* および *in vivo* の研究に基づいて、すでに肝保護剤として認識されています。しかし、エラギタンニンが肝線維症に与える影響については、ほとんど未解明である。さらに、本研究では、*Osbeckia octandra* から PDN と CSU が初めて単離された。そこで、肝線維化には肝星細胞の活性化が重要な役割を果たし、様々なシグナル伝達経路に影響されることから、*in vitro* で活性化造血幹細胞株 (LX-2) を用いて PDN および CSU の治療効果およびメカニズムについて検討しました。

バイオアッセイの結果、PDN と CSU はともに抗線維化作用を示し、PDN は GA と比較してより顕著な効果を示すことがわかりました。さらに、PDN と CSU は、TGF- β /SMAD、ER ストレス、Wnt/ β -catenin シグナル経路を低下させることにより、活性化した肝星細胞における線維化を効果的に回復させました。これらの知見を総合すると、本研究で説明した *Osbeckia octandra* 由来の化合物は、肝線維症に対抗するための BLE においてかなりの治療的可能性を持つことが示唆された。