

学位論文審査結果の要旨

学位申請者 氏 名	Bogahawaththe Ralalage Sudarma Bogahawaththa
審査委員	主査 佐賀 大学 准教授 辻田 忠志
	副査 佐賀 大学 教授 光武 進
	副査 鹿児島 大学 准教授 宮田 健
	副査 佐賀 大学 教授 石丸 幹二
	副査 鹿児島 大学 助教 坂尾 こず枝
審査協力者	
題 目	Elucidation of antifibrotic effects for <i>Osbeckia octandra</i> : Isolation of main antifibrotic compounds and identification of regulatory molecular pathways (<i>Osbeckia octandra</i> 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)
<p>肝臓は、解毒、代謝、栄養分の貯蔵など、生体恒常性に重要な臓器であり、機能障害は生活の質を低下させる。肝疾患は肝炎から、慢性化によって不可逆性の肝硬変、肝がんとなる。特に不可逆性の段階になると、肝不全となり、生体肝移植が必要になる。したがって、不可逆的肝疾患に陥る前の予防と治療戦略の立案が求められている。</p> <p>これまで肝疾患には、ウルソ、グリチルリチン酸、インターフェロンなどが用いられてきたが、対症療法的である。一方で、アジア諸国における伝統・伝承医療の中には、肝疾患の治療に有効であるものが多く認識されている。その中で、スリランカのハーブポリッジ (Kola kanda) を摂取する伝統医療は、黄疸やウイルス性肝炎など多岐にわたる肝疾患の治療に高い効果を持つとされている。その主体は <i>Osbeckia octandra</i> の葉であり本研究では、この機能性成分の同定を目的とした。</p> <p>我々は、<i>Osbeckia octandra</i> の葉から抽出処理方法を変えた抽出物を複数準備し、ラット四塩化炭素誘導急性肝疾患モデルに与え、肝障害保護効果を評価した。その結果、熱水抽出物が最も機能性が高いことを見出した。肝組織観察から、線維化の進行が著明に</p>	

抑制できることが明らかとなった。さらに *Osbeckia octandra* 熱水抽出物の抗線維化効果は、TNF- α 、 α -SMA、TGF- β などの肝障害マーカー遺伝子が、未処理群と比較して顕著に低下抑制されていることから肝保護に働くことを見出した。

次に、四塩化炭素で肝障害を誘導したのちに *Osbeckia octandra* 熱水抽出物を投与した際の治療効果について検証を進めた。四塩化炭素処理によって重篤な肝障害が誘導され、治療を施さないと炎症が継続するが、*Osbeckia octandra* 熱水抽出物を経口投与すると劇的に肝障害が回復することを見出した。すなわち、*Osbeckia octandra* 熱水抽出物には肝障害の予防および治療効果が存在した。引き続き、*Osbeckia octandra* 熱水抽出物から肝障害を予防できる成分を探索するために、新たに、ヒト肝星状細胞 (LX-2) を用いた抗線維化評価法を導入した。*Osbeckia octandra* 熱水抽出物から 3 ステップのカラム分画を経て NMR および質量分析解析によってペダンキュラジン、カジュアリニン、没食子酸を分離・特定した。このうち没食子酸は、*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たが、ペダンキュラジン、カジュアリニンなどのエラジタンニンが *Osbeckia octandra* に含有されること、これらが肝線維症に予防効果があることについては、初めての報告となった。LX-2 において、線維化を誘導するとペダンキュラジン、カジュアリニン処理によって著明に線維化が抑制され、その現象は TGF- β 、 α -SMA、COL1A1 の発現抑制からも証明された。また、最近提唱されている肝線維化マーカー CD44 についてもペダンキュラジン、カジュアリニンは抑制でき、その効果は没食子酸よりも高い効果を持つことを明らかにした。さらに、ペダンキュラジン、カジュアリニンは、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、活性化した肝星状細胞における線維化を解除できることを明らかにした。

これらの結果を総合すると、本研究で同定した、*Osbeckia octandra* 由来の化合物は、肝線維症を予防、治療できる可能性を持つことが示唆された。現在も、線維化以外の指標をもとに *Osbeckia octandra* 熱水抽出物の機能性成分の探索を行っており、本植物が複合的に肝線維化を予防および治療できることを分子レベルで明確化することを目指している。これらの結果は、*Osbeckia octandra* の肝機能保護・改善に新規の科学的知見を提示するものであり、今後の利用法の発展にも大きく貢献すると期待される。よって、本研究は、博士 (農学) の学位論文として十分に価値のあるものと判定した。