

学 位 論 文 要 旨	
氏 名	ファム チー ベトゥ
題 目	ゲットウ、ゴーヤとプロポリスの構成成分の薬理学的作用 Pharmacological Effects of <i>Alpinia zerumbet</i> , <i>Momordica charantia</i> and Propolis Components
<p>肥満は世界的に広がりを見せており、高血圧症、癌、Ⅱ型糖尿病、老化、心臓血管合併症の危険因子となっている。日本で最も南側に位置する沖縄は、世界で最も長寿であることで知られ、心臓病や脳卒中および癌が非常に少ないことが誇りにされていた。しかし、沖縄の男性の平均寿命（LEB）は、西洋式生活習慣を取り入れたこともあり、もはや全国平均を下回っている。本研究では、これらの問題を踏まえ、肥満や肥満に関連する疾病に対する新規治療成分を調査し研究を行うことにした。月桃、ゴーヤ、プロポリスの抽出液中には多くの興味深い生物活性成分が含まれており、健康増進成分や PAK1 ブロッカーを含むことから、治療成分の供給源として選択された。PAK1 とは、主として癌や老化に関連する多くの疾病の原因となるリン酸化酵素である。それ故、本研究では、月桃、ゴーヤ、プロポリスの持つ PAK1 阻害成分が肥満、老化、メラニン形成活性に及ぼす影響を解明することを目的とする。</p> <p>第一に、月桃から得られたヒスピジン、DK、DDK が、有望な抗肥満活性を持つことを見出すことができた。特に、この 3 種類の化合物は、細胞内 cAMP レベルを著しく上昇させ、グリセロールの放出を刺激し、脂質の蓄積を阻害した。ヒスピジンと DDK は細胞内トリグリセリド量を減少させ、3T3L1 細胞において細胞毒性を示すことなく、グリセロール 3-リン酸脱水素酵素及び膵臓リパーゼの活性を減少させた。さらに、酸化ストレスや活性酸素種の阻害及びグルコースの取り込みの改善による、抗肥満及び関連するⅡ型糖尿病に対する月桃の効果が明らかにされた。一方、月桃精油は、B16F10 メラノーマ細胞において、強い抗酸化、抗老化、抗メラニン形成作用を示したことから、抗酸化物質の供給源及び美白剤として有用であると考えられた。</p> <p>第二に、メラニン生合成における PAK1 の特異的な役割に対する生化学的な証拠を示すことができた。PAK1 特異的 shRNA を用いたマウスメラニン細胞内在性 PAK1 の遺伝子サイレンシングにより、細胞内メラニン量及びチロシナーゼ活性が著しく減少した。それ故、月桃由来 PAK1 阻害化合物が、皮膚の細胞のメラニン形成を抑制するか調べることに大変興味を持たれた。その調査結果、MTD、DK、ラブダジエン、ヒスピジンは、血清依存性メラニン形成刺激ホルモンの存在下で細胞内メラニン量およびチロシナーゼ活性を減少させることが証明された。</p> <p>最後に、ゴーヤに含まれる主要な PAK1 阻害抗癌性因子である Cucurbitacin I は、ニュージーランドの Bio30 と呼ばれるカフェイン酸フェネチルエステル含有プロポリスや沖縄のプロポリス性プロポリスと同様に、メラニン細胞の PAK1・血清依存性メラニン形成を細胞の成長にほとんど影響を与えずに完全に阻害した。これらのことから、少なくとも月桃、ゴーヤ、プロポリスは、肥満、糖尿病、メラニン形成を制御・抑制するための、有効な供給源になると思われた。PAK1 依存性メラニン形成の発見は、癌治療や美白剤といった臨床・化粧品への開発に有用であり、合成または植物由来の PAK1 ブロッカーの迅速かつ安価なスクリーニング系になりうるものと考えられた。</p>	