

学位論文審査結果の要旨

学位申請者 氏 名	PHAM THI BE TU 連研 第 846 号
審査委員	主査 琉球大学 教授 高野 良
	副査 琉球大学 准教授 福田 雅一
	副査 鹿児島大学 教授 玉置 尚徳
	副査 琉球大学 准教授 モハメド アムザド ホサイン
	副査 鹿児島大学 准教授 宮田 健
審査協力者	琉球大学 名誉教授 多和田 真吉
題 目	Pharmacological Effects of <i>Alpinia zerumbet</i> , <i>Momordica charantia</i> and Propolis Components 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
<p>肥満は世界的な広がりを見せており、高血圧症、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。一方、p21-activated kinase 1 (PAK1) は、癌や老化を含む様々な病態に関与していることが示唆されている。本研究では、健康食品として期待されているゲットウ、ゴーヤおよびプロポリスが PAK1 阻害剤をはじめとした様々な生物活性成分を含むことより、これらが肥満、肥満関連の疾病、老化やメラニン形成に及ぼす効果を検討した。</p> <p>本研究ではまず、ゲットウから得られるヒスピジン、5,6-dehydrokawain (DK)、dihydro-5,6-dehydrokawain (DDK) が有望な抗肥満活性を持つことを示した。これらの成分は、脂肪細胞 3T3-L1 を用いた系において、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、さらに脂質の蓄積を阻害した。また、ヒスピジンと DDK は細胞内トリグリセリド量を減少させ、グリセロール-3-リン酸デヒドゲナーゼ及び膵臓リパーゼを強く阻害した。またこれらは、3T3-L1 脂肪細胞において、酸化ストレス、脂質蓄積及び細胞内グルコース取り込みを抑制する</p>	

ことが明らかとなった。一方、ゲットウの異なる2品種由来の精油から、各種抗酸化物質を同定し、さらにこれらの精油が各種のフリーラジカル/活性酸素消去活性及び抗老化に関与するコラゲナーゼ、エラスターゼ、ヒアルロニダーゼ、チロシナーゼ阻害活性を示すことを明らかにした。また、B16F10メラノーマ細胞に内在性のチロシナーゼ活性を低下させ、そのメラニン形成を低減することを明らかにした。

つぎに、メラニン形成に対するPAK1の役割を明らかにするため、PAK1-shRNAを導入したB16F10細胞を用いた実験により、PAK1はメラニン形成ホルモンにより活性化されるが、shRNAにより内在性PAK1をサイレンシングするとメラニン含有量が大きく減少し細胞内チロシナーゼ活性が著しく下方制御されることを見出した。これより、PAK1阻害によりメラニン形成が阻害されることを示した。そこでゲットウ由来のPAK1阻害剤であるヒスピジン、DK、DDK、ラブダジエン、2,5-bis-((1E,3E,5E)-6-methoxyhexa-1,3,5-trien-1-yl)-2,5-dihydrofuran (MTD)、(E)-2,2,3,3-tetramethyl-8-methylene-7-(oct-6-en-1-yl)octahydro-1H-quinolizine (TMOQ)が、B16F10細胞に与える影響を検討したところ、これらは細胞内チロシナーゼ活性を低下させ、メラニン形成を阻害することを明らかにした。また、これらは3T3-L1細胞において、PAK1によるROSおよびNO産生を阻害することを明らかにした。

ゴーヤ成分Cucurbitacin I (CBI) やプロポリス成分であるカフェイン酸フェネチル(CAPA)はPAK1を不活性化することが知られている。そこで、B16F10細胞を用い、CBI、ゴーヤ抽出物及び数種のプロポリスのメラニン形成に及ぼす影響を検討したところ、CBI及びCAPAを含有するプロポリスBio30は、メラニン含有量を低下させ、かつ細胞内チロシナーゼ活性を強く阻害したので、これらはPAK1によるメラニン形成を抑制すると考えられた。

以上、本研究の結果は、ゲットウ、ゴーヤ及びプロポリスに含まれる成分が、肥満の他、PAK1依存性の各種の疾病の治療薬、美白剤、スキンケア剤の候補になりうることを示している。また、本研究で確立した手法はPAK1阻害剤の迅速かつ安価なスクリーニング系になると考えられ、これらの開発に大きく貢献できると考えられる。これらの理由から、本論文は博士（農学）の学位論文として十分価値のあるものと判定した。