

学 位 論 文 要 旨	
氏 名	ウエン ガオ クエン ビン
題 目	殺虫及び医薬への応用を目的とした沖縄産植物の利用 (Utilization of Okinawa Plants for Pesticidal and Medicinal Applicabilities)
<p>近年、植物由来の生物活性物質は、農薬のみならず医薬開発におけるリード化合物探索のための重要な供給源であると認識されてきている。しかしながら、主に生物活性が低いという理由のために、作物防御や医薬においてほんの少数の同定化合物だけが活性成分として直接利用されているに過ぎない。これらの事柄より、生物活性を改善するための新規化合物のデザイン開発や発想転換の好機がもたらされている。月桃、ギンネム、コセンダングサ、ゴーヤは沖縄ではよく見られる植物であり、DK、DDK、ミモシン、CBI のような興味深い生物活性成分が含まれている。これらの化合物は、医薬や農薬の分野において有望な化学構造を有するとして知られている。それゆえ、本研究においては、上記 4 種から単離した化合物の新規生物学的特性を調査し、殺虫活性、PAK1 阻害、抗癌性、美白、脱毛処理についても同様に、より強力な誘導体の開発を行うために綿密に探索された。</p> <p>第一に、私はミモシンのアミドチオリン酸誘導体が、強力な殺虫及び殺線虫活性を持つことを見出した。それらの活性は、出発物質であるミモシンの 30-100 倍であった。さらに、ミモシンのジペプチド、ミモシノール、D-ミモシノールの小ライブラリーが、B16F10 メラノーマ細胞において、不要な細胞毒性を示さない効果的なメラニン形成阻害剤であり、美白剤として有望な化合物になりうることが明らかになった。また、ミモシンジペプチドは、抗炎症剤の主たる標的である、シクロオキシゲナーゼを強く阻害した。さらに興味深いことに、ミモシノールと D-ミモシノールは、毛細胞の成長を著しく促進し、脱毛症に対して有用である可能性が示された。</p> <p>第二に、PAK1 は癌や脱毛症、糖尿病など様々な病気において重要な側面に関わっていることから、効果的な PAK1 阻害物質の探索が新薬開発において競争的研究の中心となってきている。そのためにマカロニウエスタン法と呼ばれる新しい手法が導入された。本方法では、細胞抽出液中の PAK1 の免疫沈降と ATP 依存性ルシフェリン-ルシフェラーゼ系に基づいた試験管内キナーゼアッセイを組み合わせ、培養細胞中での効果的で安全な PAK1 ブロッカーの評価を行う事ができる。この体系により、SDS-PAGE を行わずに、自己リン酸化サイト非依存的に、細胞中の PAK1 のリン酸化酵素活性のあらゆる変化をモニターすることが可能になった。また、DK、DDK、ヒスピジン、CBI が、試験管内において PAK1 を直接阻害するという新しい知見も得られた。3 種類のヒスピジン誘導体が、μM レベルという低い値で PAK1 を阻害することも見出された。興味深いことに、MFFY、MFWY のようなミモシンテトラペプチドは、nM レベルで PAK1 を抑制し、将来的には PAK1 依存性の様々な病気の治療へ向けて、有望な薬の候補となりうると思われる。特に、PAK1 は癌の増殖、メラニン形成、脱毛に関わっていることから、これらの結果に基づき、上記 PAK1 ブロッカーのいくつか、特に CBI が、これらの病気の治療薬の候補になりうると思われる。</p> <p>結論としては、本研究において、DK、DDK、ミモシン、CBI が有効な新規医薬や殺虫剤の開発に向けてリード化合物になりうる事が示された。今回の発見で最も重要なことは、沖縄の植物由来のいくつかのハーブ化合物は、有効な PAK1 ブロッカーであり、癌、脱毛、美白剤としての良い候補物質になりうる事が示されたことである。さらには、将来の臨床応用に向けて有用な細胞透過性 PAK1 ブロッカーのみを選別できるという利点を持つ、マカロニウエスタン PAK1 アッセイ法が開発されたことが研究のハイライトとしてあげられる。</p>	