九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Antiosteoporosis activity of the leaves of Eriobotrya japonica

譚, 慧

https://doi.org/10.15017/1544025

出版情報：九州大学, 2015, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名	譚 慧
論 文 名	Antiosteoporosis activity of leaves of *Eriobotrya japonica* （ビワ葉の抗骨粗鬆症活性）
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　堤　祐司 副　査　　九州大学大学院薬学研究院　　准教授　田中　宏幸 副　査　　九州大学　　准教授　清水　邦義

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

植物の二次代謝産物は、創薬における新たなリード化合物を提供する。骨粗鬆症は、高齢者において高頻度に発症する疾患であり、骨密度が著しく低下し骨折しやすくなるという症状が現れる。骨粗鬆症の発症には、破骨細胞の活性化が関与することが知られている。高齢化社会に突入した我が国においては、骨粗鬆症の予防と改善方法の開発は急務である。本論文は、このような社会的課題に対して、天然由来成分の探索を基盤として問題解決を試みたものである。

本論文では、ビワ葉抽出物の破骨細胞分化抑制活性を見出し、動物実験により骨密度低下抑制効果を確認した。さらにその作用メカニズムを調査し、新たな骨粗鬆症予防・改善に寄与する素材としてのエビデンスの蓄積に成功している。

ビワ葉のメタノール抽出物は濃度依存的に破骨細胞の分化を抑制した。加えて、動物モデルにおける 5%ビワ葉配合飼料の摂取は、卵巣切除誘発性骨密度（BMD）低下を抑制した。特にビワ葉摂取マウスの頭部、腹部、腰部の骨梁において BMD の低下が有意に抑制された。さらに、ビワ葉抽出物に含まれる主要な破骨細胞分化抑制物質はウルソール酸であると特定した。このことは、本論文の根幹をなす、重要な知見である。

次に、ビワ葉のメタノール抽出物中に含有される一連の破骨細胞分化抑制物質の探索も行い、強力な破骨細胞分化抑制活性を有し選択指数（S.I.）[破骨細胞分化の指標である酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ活性（IC_{50}）を細胞生存率（IC_{50}）で除した値]が 1 未満の 11 種類のトリテルペノイド類を発見した。特に、それらのうち、ウルソール酸、マスリニン酸、ポモール酸は、S.I. が 0.3 であり、強力な破骨細胞分化抑制活性を示した。

また、ビワ葉由来トリテルペノイド類の破骨細胞分化抑制効果に関する構造活性相関研究も実施し、C-3 位のヒドロキシル基および C-17 位のカルボン酸基が、ウルサン型のトリテルペノイド類の破骨細胞分化抑制活性において必要不可欠な役割を果たしていることを明らかにした。これらの知見は、破骨細胞におけるトリテルペノイド類とそれらの標的分子の相互作用が、厳密に制御されていることを示す知見である。

一方、薬理活性物質の標的タンパク質の特定は、薬理活性発現メカニズム解明の重要な手掛かりとなる。ウルソール酸は強力な破骨細胞分化抑制効果を示したため、その直接の標的タンパク質の解明を試みた。ウルソール酸固定化磁性 FG ビーズを合成し、Raw 264.7 細胞由来の 4 つの異なる細胞画分（細胞質画分、膜画分、核画分、細胞骨格画分）と混合し、本ビーズに対して選択的に結合するタンパク質として、Exportin-5 を見出した。本知見は、ウルソール酸の生理活性発現機構解明に関する手がかりを提供する極めて重要な発見である。

以上要するに、本論文では、森林生物資源から破骨細胞分化抑制活性を有する素材として、ビワ

葉を見出し、*in vivo* での効果検証を行った。さらに、同素材に含まれる活性成分としてウルソール酸をはじめとする一連のトリテルペノイド類の単離に成功した。加えて、ウルソール酸の活性発現機構解明に重要な手がかりとなる、標的タンパク質の同定にも成功した。これらの知見は、天然物有機化学および森林圏環境資源科学の発展に寄与する価値ある業績と認める。よって、本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。