

## Effects of a potent antioxidant randaiol and its derivatives on ROS-induced cellular damage

白, 潔

<https://hdl.handle.net/2324/1959095>

---

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名	白 潔
論 文 名	Effects of a potent antioxidant randaiol and its derivatives on ROS-induced cellular damage (ROS 誘発性細胞障害に対する強力な抗酸化ポリフェノール randaiol 及びその誘導体の作用)
論文調査委員	主 査 九州大学 准教授 野田 百美 副 査 九州大学 准教授 宮本 智文 副 査 九州大学 准教授 麻生 真理子 副 査 九州大学 准教授 田中 宏幸

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、マグノリアオフィシナリス（厚朴）樹皮エキス由来の強力なフリーラジカル消去作用を有するポリフェノール randaiol および申請者が合成・スクリーニングを行った誘導体を用い、それらポリフェノールが神経—グリア連関に及ぼす作用を比較検討すると共に、作用メカニズム解明のために細胞内シグナル系に焦点を当てた論文である。さらにそれぞれの作用の違いによる今後の活用について検討したものである。

Randaiol 及びその誘導体は市販の 4-Allylanisole を出発原料とし、申請者が合成した。スクリーニングの結果、低濃度で抗酸化作用の強い誘導体を選別し、細胞レベルで毒性や種々の機能に対する作用を解析している。

その結果、Randaiol (ABt-1) 及びそのカテコール型誘導体(ABt-2)は抗炎症作用を、レゾルシノール型誘導体(ABt-3)は抗アポトーシス作用があることがわかった。Randaiol, ABt-2, ABt-3 は同様の抗酸化作用があることから、抗炎症作用及び抗アポトーシス作用は、必ずしも抗酸化作用と関連していないことが示唆された。

細胞内メカニズム解明の結果、Randaiol、ABt-2 は神経変性疾患で保護的に働くということが報告されている Hsp72 を活性化することがわかった。一方、ABt-3 は survivin を活性化することがわかった。Survivin は癌細胞に多量に発現しているが、正常細胞においても血管新生や神経保護といった重要な役割があるため、今後、がん化した細胞ではない正常細胞において、ABt-3 単独で survivin 活性化作用があるかどうかを検討する必要がある、という議論がなされた。

また、ミクログリア細胞株とマウス初代培養ミクログリアにおいて、炎症性サイトカインに及ぼす抑制作用が一致していない結果に対する原因探求が必要であること、マウス初代培養ミクログリアでは、まだ Randaiol しか検討していないため、今後、ABt-2、ABt-3 についても比較検討が必要であることが議論された。

本論文の結果・考察は、抗炎症作用をもつ Randaiol および ABt-2 と、抗神経細胞死作用をもつ ABt-3 との併用が、新たな脳疾患治療薬シーズになると期待されることを示唆している。したがって、高齢化社会において、アルツハイマー型認知症など、加齢に伴う神経変性疾患に対する治療薬探索に貢献すると思われる当論文は、博士（創薬科学）授与に値すると判断した。