

## Utilization of halophytes as a potential source of pharmaceutical candidates

アハメド モハメド オスマン カミス

<https://hdl.handle.net/2324/6787673>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (農学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏名	アハメド モハメド オスマン カミス			
論文名	Utilization of halophytes as a potential source of pharmaceutical candidates (医薬品候補の潜在的供給源としての野生塩生植物の利用)			
論文調査委員	主査	九州大学	准教授	清水邦義
	副査	九州大学	教授	久米 篤
	副査	九州大学	教授	堤 祐司

## 論文審査の結果の要旨

塩生植物 (halophytes) とは高塩濃度においても生育可能な植物を指す。海岸や塩湖の周辺のみならず、地下水の塩濃度の高い半乾燥地域にも生育し、優占する。特徴的な耐塩機構を有する塩生植物に含有される二次代謝物については不明な点が多く残されている。バイオマス利用の観点からも、世界各地の乾燥地や砂漠の塩類が集積した地域に適応能力を有する塩生植物の産業的付加価値の高い利用法の開発が求められている。本研究では、エジプトの半乾燥地域に多く自生している塩生植物である *Bassia indica* および *Agathophora alopecuroides* に着目し、含有成分の単離・同定を行うとともに、それらの創薬・機能性食品・化粧品応用を目指した機能性について生化学的に解析している。

はじめに、*B. indica* および *A. alopecuroides* の抽出物を調製し、各種クロマトグラフィーを用いて含有成分の単離を網羅的に行い、NMRならびにMSを用いて構造解析を行っている。その結果、7個の新規化合物 (*N*-[(3-(3-methyl-1-oxo-butyl)amino)propyl]-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enamide (1)、kaempferol-3-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*-[ $\beta$ -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)-2-*O*-*trans*-feruloyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- $\beta$ -D-glucopyranoside (2)、isorhamnetin-3-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*-[ $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- $\beta$ -D-glucopyranoside (3)、(2'*R*,3'*S*)-3-*O*-[2'-hydroxy-3'-(2''-*O*-glycolyl)-oxo-propionic acid- $\beta$ -D-glucuronopyranosyl]-28-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-olean-12-en-3 $\beta$ -ol-28-oic acid (4)、(2'*R*,12'*E*)-*N*-[(2*S*,3*S*,4*R*)-1-( $\beta$ -D-glucopyranosyloxy)-3,4-dihydroxy-octadec-2-yl]-2-hydroxytetracos-12-enamide (5)、isorhamnetin-3-*O*-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]- $\beta$ -D-galactopyranoside (6)、3-*O*-[4'-( $\beta$ -D-xylopyranosyl)- $\beta$ -D-glucuronopyranosyl]-28-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-olean-12-en-3 $\beta$ -ol-28-oic acid (solsaponin A: 7)) を含む合計36の化合物の単離同定に成功している。

次に、単離化合物について創薬・機能性食品・化粧品に应用可能な生理活性について検討を行っている。アルツハイマー病 (AD) 治療薬の標的として知られているアセチルコリンエステラーゼ、 $\beta$ -セクレターゼ、モノアミノオキシダーゼ (MAO-B)、アミロイド $\beta$  (A $\beta$ ) 凝集に対する阻害活性を評価し、6,7-Dihydroxycoumarinは、高い抗アセチルコリンエステラーゼ活性を有すること、*N-trans*-Feruloyl-3-methoxytyramine, *N-trans*-feruloyltyramine, *N-trans*-caffeoyltyramine および、3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)methoxyethyl]acrylamideは、 $\beta$ -セクレターゼ、MAO-B、およびA $\beta$ 凝集のすべてに対して阻害活性を示すことを見出している。また、シクロオキシゲナーゼ (COX-2) を用いた抗炎症試験ならびに各種ガン細胞を用いた細胞毒性試験を実施している。単離された一連のオレアナン型サポニンは、強力な抗炎症活性を示すことを見出し、*N-trans*-feruloyltyramineは卵巣ガン細胞であるOVK-18に対して高い細胞毒性 (IC<sub>50</sub> = 1.74  $\mu$ g/mL) を示し、6,7-dihydroxycoumarinは乳ガン細胞であるMCF-7に対して高い細胞毒性 (IC<sub>50</sub> = 1.47  $\mu$ g/mL)

を示すことに加えて、両化合物は大腸ガン細胞であるHCT116に対して強力な細胞毒性 ( $IC_{50} < 0.1 \mu\text{g/mL}$ ) を示すことを見出している。さらに、皮膚疾患の治療薬や化粧品応用に関連する機能性として、表皮の水分保持や皮膚バリア機能に関連するセラミドシンターゼ3 (CerS3) に着目してヒト表皮角化細胞 (HaCaT) を用いて評価している。その結果、isorhamnetin-3-*O*-glucoside,  $\beta$ -sitosterol-3-*O*-glucoside,  $\beta$ -sitosterolならびにsolysaponin A (7)は、CerS3の遺伝子発現を促進することを見出している。

以上、要するに、本論文は、塩生植物である*B. indica* および *A. alopecuroides* の含有成分を解明し、それらの成分の創薬・機能性食品・化粧品等への応用に関連した機能性について検討している。7個の新規化合物を含む36の化合物の単離同定に成功し、それらの化合物のAD治療薬・抗炎症剤・抗ガン剤・化粧品等への応用可能な有望な機能性について明らかにしている。本研究成果は、バイオマス資源である塩生植物*B. indica* および *A. alopecuroides*の付加価値の高い利用法提案につながる重要な知見である。

これらの知見は、サステイナブル資源科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。