

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 農 学 )	氏名	三 宅 正 樹
学位授与の要件	学位規則第4条第1・2項該当		
論 文 題 目			
2-アミノ-3H-フェノキサジン-3-オンの生理機能に関する研究			
論文審査担当者			
主 査	教 授	江 坂	宗 春
審査委員	教 授	加 藤	範 久
審査委員	教 授	古 澤	修 一
審査委員	教 授	堀 内	浩 幸
審査委員	講 師	藤 川	愉 吉
<b>【論文審査の要旨】</b>			
<p>高齢化社会の到来により、単に、寿命を伸ばすだけでなく、健康寿命を伸ばすことが重要になってきた。すなわち、食生活を中心とした日常生活を改善しながら、生活習慣病を予防し、健康を維持しながら長寿を全うすることが期待されている。</p> <p>キノコは、様々な生理活性物質を生産し、抗腫瘍活性、血圧降下作用、抗糖尿病作用、抗高脂血症作用、認知症改善作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗血栓作用、抗ウイルス作用、肥満抑制作用など、多彩な生理機能を有することが知られている。本研究では、抗炎症作用に着目し、ブラウンマッシュルームから2-アミノ-3H-フェノキサジン-3-オンを単離し、その生理機能を明らかにすることを目的とした。</p> <p>ブラウンマッシュルームから単離された2-アミノ-3H-フェノキサジン-3-オンは、これまで知られていなかった抗炎症作用や、免疫調節作用、メラニン生成抑制作用、抗骨粗鬆症作用を有することを見出し、その機能と作用機序の一部を明らかにした。その結果、2-アミノ-3H-フェノキサジン-3-オンが、炎症性疾患や骨粗鬆症の治療薬、美白化粧品としても利用される可能性を示した。</p> <p>本論文は、以下の5章からなる。</p>			
<b>第1章 緒言</b>			
<p>本研究の背景、目的について論述されている。本研究の材料になったキノコが、抗腫瘍活性、血圧降下作用、抗糖尿病作用、抗高脂血症作用、認知症改善作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗血栓作用、抗ウイルス作用、肥満抑制作用など、多彩な生理機能を有することを紹介した。また、抗炎症作用に着目し、ブラウンマッシュルームから単離した2-アミノ-3H-フェノキサジン-3-オンについて、これまでに知られている生理機能について紹介し、本研究の目的について論述した。</p>			

## 第2章 2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンの抗炎症作用及び免疫調節作用

食用ブラウンマッシュルーム抽出液から単離された2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンが、LPS/IFN- $\gamma$  で活性化された腹腔マクロファージが産生する炎症性メディエーターNOとPGE<sub>2</sub>、及び炎症性サイトカインであるIL-6とIL-12を抑制することを明らかにした。また、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンは、抗炎症サイトカインIL-4を生産する抗原刺激Th細胞を誘導した。すなわち、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンは、細菌誘導性疾患のための治療だけでなく、T細胞介在性の炎症性自己免疫疾患のための治療にも利用できることを示唆した。

## 第3章 2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンのメラニン生成抑制作用

2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンは、メラニン生成抑制作用を有していた。また、紫外線曝露に伴う炎症性紅斑に対して、抗炎症作用を有する可能性も示唆した。すなわち、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンがメラニン生成の抑制剤として、さらに、皮膚における色素沈着障害の治療および予防にも有益な効果をもたらす可能性があることを示した。

## 第4章 2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンの抗骨粗鬆症作用

2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンが骨芽細胞の分化を促進し、かつ破骨細胞の分化を抑制するという結果が得られた。すなわち、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンが骨形成を促進するとともに、骨吸収を抑制する作用があることを示唆した。結果的に、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンが骨粗鬆症のみならず、慢性関節リウマチや歯周病などの慢性炎症性疾患による骨破壊、骨量減少に対する治療薬として有効である可能性を示唆した。

## 第5章 総括

本研究に関する総合的な討論、すなわち、総括がなされた。すなわち、本研究によって得られた結果をふまえ、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンの生理機能の機構について考察した。また、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンが、炎症性疾患や骨粗鬆症の治療薬、美白化粧品として利用可能であることも示唆されたので、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンの医薬品・化粧品としての実用化についても論述した。最終的に、今後の研究の将来展望について、基礎的・応用的な観点から論述し、総括した。

本論文は、ブラウンマッシュルームから2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンを単離するとともに、その生理機能に関して興味深い新たな知見を述べた。すなわち、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンが、抗炎症作用、および免疫調節作用、メラニン生成抑制作用、抗骨粗鬆症作用を有することを初めて明らかにし、2-アミノ-3Hフェノキサジン-3-オンが、新たに、炎症性疾患や骨粗鬆症の治療薬や、美白化粧品として、利用可能なことも示した。

最終的に、本論文は、新規で有益な知見を含み、基礎生物学的にも、応用学的にも大変興味深い論文と考えられる。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（農学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。