

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬科学）	氏名	Retno Widyowati
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目			
Bioactive constituents from <i>Linaria japonica</i> and <i>Spilanthes acmella</i> ( <i>Linaria japonica</i> および <i>Spilanthes acmella</i> 由来の生物活性物質)			
論文審査担当者			
主査	紙谷 浩之	印	
審査委員	森岡 徳光		
審査委員	佐々木 道子		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>天然有機化合物は歴史的に医薬品の開発に重要な貢献を果たしてきた。コンビナトリアル合成法など近代有機化学的手法が創薬研究に導入されて久しいが、近年においても天然有機化合物が直接あるいは間接的に医薬品の開発に寄与したと考えられる割合が約 60%と算出されている（1981 to 2014 の上市医薬品、<i>J. Nat. Prod.</i>, 2016, 79, 629-661）。よって、天然資源由来の化合物はこれまでも、また、これからも医薬品開発に重要な寄与をすると考えられている。世界中で生薬やハーブなどが伝統医学の治療薬として使用されてきたように、天然植物資源は生物活性成分の探索源として重要である。</p> <p>本研究では、スクリーニングによって選別された2種の植物サンプルについて、熱帯域で深刻な問題になっているリーシュマニア症原因原虫に対する増殖阻害剤、加齢に伴って問題となる骨粗鬆症に関連する骨芽細胞分化誘導活性成分、動脈硬化などの種々の疾患に関係する Advanced Glycation End Products (AGEs, 終末糖化産物) 産生抑制成分などの検討を行っている。</p> <p>まず、抗リーシュマニア活性成分の分析対象として鳥取県で採取したゴマノハグサ科植物のウンラン (<i>Linaria japonica</i>) について成分を解析している。リーシュマニア症は WHO などが対策が急務であるとして指定している「Neglected Tropical Diseases (NTD: 顧みられない熱帯病)」の一つであり、マラリアなどとともに熱帯域で恐れられている感染症である。植物抽出物ライブラリー約 200 種をスクリーニングした結果、本植物に良好な活性を見出したことから、活性を指標に分離・精製を進めた。その結果、5 種の新規ジテルペン化合物と 3 種の新規フラボノイド配糖体を単離することに成功した。これらの化合物は NMR (核磁気共鳴スペクトル) や HR-MS (高分解能質量分析) などのスペクトルデータの解析や化学的誘導体化などの手法を組み合わせることで絶対立体配置を含めてその化学構造を解明することに成功している。また、活性試験を行ったところ、単離した化合物のうち、これらジテルペン類が抗リーシュマニア活性やガン細胞増殖抑制活性を担っていることが示された。また、新規フラボノイド類についてはその化学構造情報を手掛かりに AGEs 産生抑制活性やコラゲナーゼ阻害活性等の可能性を推定し検証したところ、化学構造の微妙な差によって活性強度が異なるものの、実際にこれら新規フラボノイドが上記活性を有することを明らかにしている。以上の結果は既に以下の国際学術論文 2 報に発表されている。</p> <p>○New <i>cis-ent-clerodanes</i> from <i>Linaria japonica</i>. <i>Phytochemistry letters</i>, 14, 56-62, 2015</p> <p>○New isolinariins C, D and E, flavonoid glycosides from <i>Linaria japonica</i>. <i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i>, 64, 517 – 521, 2016</p>			

次に、申請者はインドネシア産のキク科植物 *Spilanthes acmella* について骨芽細胞分化誘導活性を指標に化学成分の分析を行っている。欧米や日本はもちろん、インドネシアにおいても加齢に伴う骨粗鬆症は重要な問題である。インドネシアの伝統医学である JAMU (ジャムウ) などで利用される生薬についてスクリーニングを行ったところ、本植物に最も強い活性が見出された。そこで、本植物の抽出物について種々のカラムクロマトグラフィー手法により分離・精製を行ったところ 4 つの新規化合物の単離に成功した。その化学構造は上記と同様にスペクトル解析を行うことで立体化学を含めて明らかにしている。また、活性試験により、本植物に見られた活性は、単離した化合物のうち、いくつかの新規化合物や既知化合物に関連することが明らかとなった。これらの成果は 2015 年 8 月に国際学会 ISPSA2015 (the Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015) にて発表しているとともに、国際学術誌への投稿準備を進めている。

以上の結果から、本論文「Bioactive constituents from *Linaria japonica* and *Spilanthes acmella*」は天然物化学的手法を十分に理解し実践することで成し遂げられた研究であり、その内容についても既に 2 報の国際学術論文にて報告されており、薬科学分野の発展に寄与するものである。

よって審査委員会委員全員は、本論文が Retno Widyowati 氏に博士 (薬科学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。