

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	Melanny Ika Sulistyowaty
学位授与の条件	学位規則第4条第1項2項該当		
論文題目			
PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF INDONESIAN PLANT, <i>CURCUMA HEYNEANA</i> AND ITS CHEMICAL CONVERSION STUDY （インドネシア産ウコン <i>Curcuma heyneana</i> の含有成分と化学的変換研究）			
論文審査担当者			
主査	熊本 卓哉 教授	印	
審査委員	松尾 裕彰 教授		
審査委員	河合 秀彦 准教授		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>本論文は、インドネシア産のウコン属植物（<i>Curcuma heyneana</i>）とハナミョウガ属植物（<i>Alpinia galanga</i>）の根茎抽出エキスとその化学変換物について、含有される有用化学成分の単離精製、化学構造解析研究、各種バイオアッセイによる活性評価を行ったものである。</p> <p>インドネシアは 143,000,000 ha の広大な熱帯林（世界で3番目）を有し、30,000種もの植物が薬用植物として知られているなど、天然物化学的に魅力ある貴重な資源を有している。<i>Curcuma heyneana</i>（ショウガ科 Zingiberaceae）は、インドネシア原産でインドネシア伝統医療のジャムウ生薬として駆虫薬や皮膚病治療に利用されてきたとされているが、その化学成分はこれまであまり明らかにされていない。そこで、本研究ではインドネシアで採取した <i>Curcuma heyneana</i> について詳細にその含有化学成分を解析した。</p> <p><i>Curcuma heyneana</i> の根茎を乾燥させ 70% EtOH で抽出し、酢酸エチル、ブタノールで順次分配を行い、各可溶画分を得た。酢酸エチル可溶画分に抗リーシュマニア活性が見られたことから、各種カラムクロマトグラフィーを用いて分離、精製を行い、計 15 種の化合物を単離することに成功した。その化学構造は核磁気共鳴スペクトル（NMR）や質量分析スペクトル（MS）などのスペクトルデータを詳細に解析することで <i>curcumenol</i> などであると同定した。各化合物の抗リーシュマニア活性とヒト癌細胞株 A549 に対する活性を評価したところ <i>curcuzedoalide</i> にポジティブコントロールの臨床薬 <i>miltefosine</i> に匹敵する活性と、ヒト細胞に対する毒性に対して 6 倍を超える選択性を見出した。</p> <p>一方、上記の研究で <i>Curcuma heyneana</i> の含有成分に関する知見を得たものの、化合物の多くはすでに他の <i>Curcuma</i> 属植物から得られた既知化合物であった。このように、近年、新規の生物活性化合物を得ることは徐々に困難になっている。この問題の解決法の一つとして抽出エキスの化学修飾法が注目されている。すなわち、天然有機化合物（<i>natural products</i>）の混合体である抽出エキスに化学反応による処理を加えることで、非天然型の天然物（<i>unnatural natural products</i>）を生み出す方法である。これまでに、スルホニル化など単純に官能基を導入するものや、エポ</p>			

キシ化とルイス酸処理による渡環反応による新規骨格の創出などが報告されている。そこで、本研究では、同じくジャムウ生薬である *Alpinia galanaga* と *Curcuma heyneana* の 2 種について、化学変換による検討を行った。その結果、*Alpinia galanaga* の場合は Oxone を用いたエポキシ化による構造変換により、活性が増強すること、また、*Curcuma heyneana* の場合は、DMSO に溶解して強加熱することで活性が増強することを見出した。いずれも、原料に比べて大きく活性が増強していたことから、上記同様、各種カラムクロマトグラフィーや HPLC により活性成分を分離・精製し、NMR などのスペクトルデータにより化学構造を解析した。その結果、4 つの新規化合物と思われる化合物を単離することに成功した。

以上の結果から、本論文はこれまでほとんど未解明であった本植物 *Curcuma heyneana* の化学成分について、その化学構造と活性を解明したほか、化学修飾法として比較的安価で利用が容易な Oxone を用いたエポキシ化と DMSO を溶媒とした過熱法により、非天然型の活性化合物の創出に成功したものであり、天然物化学分野において重要な知見をもたらすものである。上記の内容については、国際学術誌に投稿準備中である。

よって審査委員会委員全員は、論文の受理に向けた速やかな対応を促すとともに、本論文が Melanny Ika Sulistyowaty に博士（薬科学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。