

氏名	崔 艶 梅
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位記授与番号	博甲 第 5511 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	補骨脂および呉茱萸のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する作用物質に関する研究
論文審査委員	教授 竹内 靖雄 (主査) 教授 有吉 範高 准教授 加来田 博貴

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

天然由来の生物活性物質開発研究の一環として、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) に対する作用を指標に補骨脂および呉茱萸の成分の探索を進めた。新規化合物の構造および生薬成分の化学構造と MRSA に対する抗菌作用の関係などについて、以下のように新たな知見を得ることができた。

### (1) 補骨脂の成分とその抗 MRSA 活性

補骨脂からの抽出物について、各種カラムクロマトグラフィー等によって分画精製し、計 33 種の化合物を単離した。そのうち、新規化合物 2 種、既知化合物 31 種であった。そのうち新規化合物については、各スペクトルに基づいて構造決定を行い、2 種の構造をそれぞれ 4',7-dihydroxy-6-(2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl) flavanone (7) 及び 4',7-dihydroxy-3'-(2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl) isoflavone (13) と決定し、化合物 7 は bakuflavanone, 化合物 13 は bakuisoflavone と命名した。

また、EtOAc エキスから単離した化合物 17 種について、MRSA 2 株に対する抗菌活性を調べた結果、bakuchiol (1), bavachin (6), neobavaisoflavone (8), isobavachalcone (15), corylifol B (16), corylifol C (18) の計 6 種に比較的強い抗菌活性 (MIC 8 ~ 32 µg/ml) が認められた。これらの化合物の抗菌活性には、プレニル基、フェノール性水酸基、および化合

物の基本骨格の寄与が重要であることが明らかになった。

さらに、EtOAc エキスから単離した主要な 9 種の成分の一斉分析の条件を確立した。定量的な検討の結果、比較的強い抗菌活性を示した化合物の含有量も高く、補骨脂については今後、抗菌作用をはじめとする種々の生物活性を有する物質の資源としての活用が期待される。

## (2) 呉茱萸の成分とその抗 MRSA 活性

呉茱萸から得たエキスについて、分画・精製を行い、新規化合物 3 種と共に既知化合物 35 種を単離した。新規化合物新規化合物 50 および 51 については、スペクトルデータ (MS, NMR, UV, CD) 及び合成反応により、それぞれの構造を明らかにした。新規化合物 63 についても、同様にして 6'-*O*-feruloylsyringin (63) と決定した。本研究で単離した化合物のうち、新規化合物 50, 51 を含めて 7 種のフェニルプロパノイドで置換されたカテキン類については、初めてミカン科の植物に存在することを明らかにした。単離した化合物の抗 MRSA 活性を調べた結果、5 種に中程度の抗菌活性 (MIC 64 ~ 128 µg/ml) が認められた。これらの化合物の抗菌活性は高くないが、それらの立体を含む構造の差異が抗菌活性に影響が示されたことから、このタイプのポリフェノールについての化学構造の影響について新たな知見が得られた。

## 論文審査結果の要旨

平成 29 年 1 月 26 日に、申請者から提出された学位論文に対する主査・副査および申請者の 4 名による対面審査会を行った。各審査委員から質疑・応答を行い、論文の改訂箇所について議論された。平成 29 年 2 月 2 日のメール会議では訂正論文に関する審査が行われた。審査委員 1 名が訂正論文に対する追加疑義を申し出、再訂正を求め、申請者はこれに従った。

申請者は、植物由来である補骨脂の微量成分を含む構造上あるいは薬理活性上の詳細な研究を行った。その結果、2 種の新規化合物を含む 33 種の化合物の単離に成功し、これまで主成分として知られていた抗 MRSA 活性に匹敵する化合物を発見するに至った。さらに、植物由来である呉茱萸について、含有成分の構造上あるいは薬理活性上の詳細な研究を行った。その結果、3 種の新規化合物を含む 38 種の化合物の単離に成功した。これらの化合物に顕著に強い抗 MRSA 活性は観察されなかったが、立体構造上の違いが抗 MRSA 活性に影響を及ぼすことを明らかにした。

以上、申請者の研究内容は、その質・量および論文の形態等において学位授与の評価基準を満足するものと判断する。