

氏名	青山 弘枝
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博甲 第 5719 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	フェイジョア <i>Feijoa sellowiana</i> Berg の成分研究
論文審査委員	教授 澤田 大介 (主査) 教授 狩野 光伸 准教授 神野 伸一郎

## 学位論文内容の要旨

フトモモ科植物フェイジョア *Feijoa sellowiana* の薬用資源としての開発の観点から、網羅的な成分探索を行った。その結果、71 種類の既知化合物を単離同定するとともに、6 種の新規化合物およびプロアントシアニジンオリゴマーを得て、それらの構造解明を行った。また、それらの一部についてはチロシナーゼ阻害活性および腫瘍細胞に対する細胞毒性をも以下のように見いだした。

既知化合物はそれぞれ加水分解性タンニン 29 種、エラグ酸および誘導体 6 種、フラボノイド 16 種、カテキン類 4 種、プロシアニジン類 3 種、その他の芳香族配糖体 8 種、ネオリグナン 1 種、セスキテルペン 1 種、ポリアミン 1 種、アルカン 1 種、糖 1 種と同定した。既知化合物のうち 52 種類については、本研究が *F. sellowiana* からの初の単離報告であった。新規化合物のうち 3 種は gossypetin 配糖体であり、それぞれスペクトル解析等により、gossypetin-3-*O*-L- $\alpha$ -arabinofuranoside, gossypetin-3-*O*-L- $\alpha$ -rhamnopyranoside, gossypetin-3-*O*- $\beta$ -xylopyranoside と決定した。単離量が比較的多かった化合物のうち数種、および関連化合物についてチロシナーゼ阻害活性を検討したところ、gossypetin にポジティブコントロールとして使用した kojic acid と同等の活性を見出した。

また新規 *C*-配糖体型タンニン 3 種のうち feijoanin A および B については、*C*-配糖体型タンニン vescalagin に五炭糖としてそれぞれ D-xylulose および D-ribulose が結合した構造を決定した。もう 1 種の新規 *C*-配糖体型タンニン feijoain は casuarinin および vescalagin

からなる、2量体構造を明らかにした。これらにより、*O*-配糖体型タンニンの構造研究に新たなタイプの構造を有する化合物群を加えることができた。

またプロアントシアニジンオリゴマー画分 PAOF(proanthocyanidin oligomer from feijoa)-1 については、上部ユニットが epicatechin gallate および epicatechin、末端ユニットは catechin で、平均重合度が約 17 であることを明らかにした。この物質の口腔扁平上皮がん細胞および口腔正常細胞に対する抗腫瘍作用の評価の結果、既存の抗腫瘍薬 5-FU と同等の細胞毒性と腫瘍選択性が示された。

## 論文審査結果の要旨

提出された論文は、平成29年1月30日に主査・副査から申請者への質疑応答を経て改訂箇所が指摘され、改訂論文の提出をもって再審査することとなった（平成29年2月8日提出）。改訂論文を基に再審査を行い、最終の改訂論文（平成29年2月15日提出）を基に主査・副査によるメール会議を行った。

当該論文は、フェイジョア *Feijoa sellowiana* Berg の成分研究として、新規化合物 6 種を含む計 78 種の化合物の単離、構造決定を行い、それらの一部については生物活性試験を行ったものであり、改訂論文は先の審査会での指摘事項に添ったものであった。一部の化合物群に関しては、有機化学的な考察から推定生合成経路を示し、また、植物から微量成分を単離し、各種スペクトル解析によって構造決定する技術を十分に示したものであった。一方で、部位による含有化合物の相違に関して考察に加え、植物種、系統に及ぶ議論を行い、興味深い知見をもたらした。これらは、学術的にも社会的にも非常に意義深いものであり、フェイジョア *Feijoa sellowiana* Berg の薬用資源としての利用の観点から基礎的な知見を提供したと言える。

以上より、博士論文として高い質、量が担保されているものと判断し、評価基準を満足することから、本研究科の博士学位論文としてふさわしいものと判断した。