

氏名 井出 将博
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博 甲第 6243 号
学位授与の日付 2020年9月25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)

学位論文題目 *Tithonia diversifolia*-derived or izabin suppresses cell adhesion, differentiation, and oxidized LDL accumulation by Akt signaling suppression via PTEN promotion in THP-1 cells
(ニトベギク由来オリザビンは、THP-1細胞においてPTEN促進を介したAktシグナル伝達抑制により、細胞接着、分化、および酸化LDL蓄積を抑制する)

論文審査委員 教授 伊藤 浩 教授 大橋俊孝 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

民間薬として、ニトベギク (TD) は心血管疾患の予防と健康維持に用いられてきたが、作用機序についての詳細な研究は成されておらず不明であった。TD由来の機能性化合物であるオリザビンの *in vitro*における抗動脈硬化機能を検討することを本研究の目的とした。TNF- α 刺激したヒト臍静脈内皮細胞 (HUVEC) へのヒト単球細胞株 THP-1 細胞の接着に対するオリザビンの効果を検討するため、THP-1 細胞および HUVEC における、接着分子、ケモカイン、CD36、NF κ B、および PTEN の mRNA 発現を qRT-PCR により検出した。さらに酸化 LDL 蓄積と NF κ B 転写活性に対する効果を、PMA 刺激 THP-1 細胞を用いて検討した。また、THP-1 マクロファージにおける Erk1/2、PKC、Akt、MDM2、p53、及び PTEN 発現に及ぼす影響をウェスタンブロットにより解析した。オリザビンは THP-1 細胞の HUVEC への接着、HUVEC 内の接着分子の mRNA 発現、PMA 刺激 THP-1 細胞のマクロファージ分化、CD36 発現、マクロファージの酸化 LDL の取り込みと Akt のリン酸化を有意に抑制した。一方、PTEN mRNA およびタンパク質発現レベルは、オリザビンにより促進された。本研究の結果、TD 由来オリザビンの PTEN 発現促進による Akt リン酸化の抑制を介した抗動脈硬化機能を有する可能性を見出した。

論文審査結果の要旨

超高齢社会の到来とともに動脈硬化性疾患は増加しており、新たな治療が模索されている。民間薬のニトベギクは動脈硬化性疾患の予防に効果があるとされていたが、その機序は不明であった。

本研究はニトベギク由来の機能性化合物であるオリザビンの抗動脈硬化作用を *in vitro* で検討することである。

オリザビンはヒト単球由来の THP-1 細胞のヒト臍静脈内皮細胞(HUVEC)への接着を抑制し、HUVEC の接着分子の発現抑制も抑制した。さらに、オリザビンは THP-1 細胞に PMA 刺激をした時のマクロファージ分への化抑制、CD36 発現抑制、マクロファージの酸化 LDL 取り込み抑制効果が認められた。一方、オリザビンは THP-1 細胞の PTEN 発現を促進し、Akt リン酸化を抑制した。

委員からはニトベギクが機能性食品になるまでにどのようなハードルがあるのか質問され、*in vivo* の実験を開始したことが説明された。論文に記載されている実験条件や図表や説明文の記載に関してより正確かつ詳細な記述を求められた。今後論文が publish される時にはそれらの点を改善するとの返事をいただいた。

本研究はニトベギク由来のオリザビンの抗動脈硬化作用を抗炎症の立場から重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。