

第 29 回日本木材学会奨励賞

「創薬開発を目指した植物資源由来ポリフェノールのケミカルバイオロジーに関する研究」

山内 恒生 (岐阜大学応用生物科学部)

今回このような栄えある賞を賜りまして大変光栄に思います。この場をお借りして深く御礼申し上げます。受賞対象となりました研究についてご紹介致します。これまでにメラニン生成をコントロールする成分の探索をアフリカ及びインドネシア産薬用植物を用いて行って参りました。100 種以上のアフリカ産薬用植物抽出物を用いたスクリーニングを行い、*Terminalia brownii* 樹皮メタノール抽出物にマウス B16 メラノーマ細胞においてメラニン生成促進活性が確認されました。この樹木はシクンシ科で、その樹皮はアフリカで肝炎や黄熱病の治療薬として用いられています。この樹木の樹皮から、 α, β -punicalagin, α, β -terchebulin, ellagic acid, 3,4,3'-tri-*O*-methyl ellagic acid がメラニン生成を促進し、gallic acid がメラニン生成を阻害することが確認されました。さらにインドネシア産薬用植物である *Helminthostachys zeylanica* 根抽出物にもメラニン生成促進活性が認められました。この植物はハナヤスリ科で日本の西南諸島を北限とし、東南アジア、オセアニアに分布しています。根抽出物は鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤として使用され、インドネシアでは糖尿病の治療に用いられています。この植物からは 5 種類のフラボノイドの単離同定に成功いたしました。この中で新規ケルセチン配糖体にメラニン生成促進活性が、ウゴニン類に抑制活性が見い出されました。

本研究ではケルセチンに結合する置換基の位置や種類が活性に影響すると考えて様々なケルセチン誘導体の合成を試み、マウス B16 メラノーマ細胞を用いた活性試験を実施しました。その結果、19 種のケルセチン誘導体の合成に成功いたしました。この中で 3,4', 7-*O*-trimethylquercetin と 3-*O*-methylquercetin が顕著に細胞外のメラニン量を増加させ、ヒト三次元皮膚モデルを用いた応用実験においても効果を示すことがわかりました。このメカニズムを調査したところ、これらのメチルケルセチンは細胞を伸長させ、メラノソーム内のメラニン合成酵素量を増加させることがわかりました。さらにメラノソーム輸送のスイッチ役を果たすタンパク質である EPI64 を減少させることがわかりました。これにより Rab27A が活性化し、メラノソームが輸送複合体を形成することで輸送が促進され、細胞外のメラニン量が増加することがわかりました。また、あらたな活性探索として、これらの化合物が癌細胞の転移を抑制することも明らかとなりました。現在はそのメカニズムを探ると共に薬品開発に向けて動物実験を進めているところです。

このような研究テーマ遂行において岐阜大学の光永先生にご指導を賜りました。また九州大学の近藤先生 清水先生にメラニン生成試験において多大なる助言をいただきました。さらにインドネシアやアフリカ産薬用植物を提供していただいた共同研究者、研究室的メンバーをはじめ大変多くの方々にお世話になりました。深く御礼申し上げます。今後とも精進を重ねてまいりますのでご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。