

(第5号様式)

学位論文審査の結果の要旨

氏名	Tuti Wukirsari
審査委員	主査 山内 聡 副査 田村 啓敏 副査 金 哲史 副査 菅原 卓也 副査 西 甲介

論文名

Structure-Cytotoxic Activity Relationship of Dietary Lignans and Their Apoptosis Induction

(食物性リグナン類の構造と細胞毒性活性との関係及びアポトーシス誘導)

審査の結果の要旨

リグナン類は、食品性植物をはじめ多くの植物によって生合成される C6-C3 単位が2または3単位結合した天然有機化合物である。C6-C3 単位の結合様式、基本骨格中の酸化の位置などにより多くの種類のリグナン類が知られている。1つのリグナン構造には複数個の立体異性体の可能性があり、植物による鏡像異性体、ジアステレオマーの混合物の生合成も報告されている。古くから知られている化合物で、多くの生物活性が報告されているが、未だに新たなリグナン類の発見報告が続いている。しかし、生物活性試験は、たまたま単離されたリグナン類を用いたものが多く、立体構造と生物活性との関係、置換基が生物活性に与える影響は未知の場合が多い。また、生体内での新たなリグナン代謝物も報告されていることから、立体構造を含む構造活性相関研究により、リグナン類のケミカルライブラリーの構築が求められている。

本論文では、有機合成化学の手法を用いて、立体選択的に合成した天然に存在するリグナン及びその誘導体のがん細胞である HL-60、HeLa 細胞に対する細胞毒性活性を評価している。第2章では、ブタン型リグナンであるジヒドログアイアレチ酸の立体異性体及びその誘導体、第3章では、転移ブタン型リグナンである 1,7-セコ-2,7'-シクロリグナンの立体異性体及びその誘導体、第4章では、各種エポキシリグナンの立体異性体及びその誘導体、第5章では、 γ -ブチロラクトン型リグナンのエナンチオマー及びその誘導体について述べている。

2章では、まず、セコイソラリシレジノールとジヒドログアイアレチ酸との活性を

比較し、9及び9'位の水酸基の存在が活性を低下させ、ジヒドログアイアレチ酸の方が高い活性を有する事が示されている。次に、ジヒドログアイアレチ酸の3つの立体異性体の活性を比較した結果、大きな差が見られなかったため、安価に合成可能な(8*R*,8'*R*)体の誘導体を合成し、7位、7'位のベンゼン環上の置換基が活性に与える影響を明らかにしている。ここでは、7-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-7'-(2'-エトキシフェニル)誘導体が最も高い活性を示し、HL-60細胞、HeLa細胞に対するIC₅₀値はそれぞれ0.8 μM、1.7 μMであった。これは、天然物よりも、13倍-33倍高い活性である。

3章では、1,7-セコ-2,7'-シクロリグナン¹の7位、9'位の誘導体の立体異性体を合成し、立体構造を含む構造と細胞毒性活性との関係を明らかにしている。R体の9'位に長いアルキル基を持つ誘導体が3-4 μMのIC₅₀値を示し、高い脂溶性を持つ化合物ほど高い活性を示す事が示されている。また、カスパーゼ9及び3によるアポトーシス誘導も明らかにしている。

4章では、まず、7,9';7,9'-ジエポキシリグナン、7,9'-エポキシリグナン、7,7'-エポキシリグナン、9,9'-エポキシリグナンの立体異性体のHL-60及びHeLa細胞に対する細胞毒性活性を比較している。その結果、7,7'-エポキシリグナンである、(7*S*,7'*R*,8*R*,8'*R*)-(-)-ヴェルコシンがHeLa細胞に対して最も高い細胞毒性活性(IC₅₀ = 6.6 μM)を示している。次に、有機合成化学的に合成した誘導体の活性評価によって、(7*S*,7'*R*,8*R*,8'*R*)-体の7位及び7'位のフェニル基上の置換基、9位、9'位の構造が活性に与える影響について明らかにしており、7-(4-メトキシフェニル)-7'-(3,4-ジメトキシフェニル)体が最も高い活性(IC₅₀ = 2.4 μM)を示す事を見出している。さらに、カスパーゼ3または7によるアポトーシス誘導も示している。その一方で、細胞毒性活性が観察されなかった9,9'-エポキシリグナンについて、イエバエに対する構造と殺虫活性との関係についても述べている。

5章では、γ-ブチロラク톤のベンゼン環上の置換基が細胞毒性活性に与える影響について述べている。多くの誘導体の活性を調べた結果、7-(ブトキシフェニル)-7'-フェニル体、7-(ジクロロフェニル)-7'-フェニル体がHL-60細胞に対して約20 μMの活性を示し、Clog*P*値が約5の誘導体が最も高い活性を持ち、それよりも高いClog*P*値を有する化合物の活性は低下する事を述べている。植物中に存在するγ-ブチロラクトン型リグナンであるマタイレジノールの活性は著しく低い事から、ベンゼン環上の置換基が活性の大きさを決める要因である事を明らかにしている。

学位論文の公開審査会は平成27年8月1日に高知大学農学部で実施され、口頭発表と質疑応答が行われた。続いて学位論文審査委員会を開催して本論文の内容を審査した。その結果、有機合成化学的手法を用いて天然リグナン類の誘導体を合成し、生物活性試験を行うことにより、食品性植物中のリグナン類の構造と細胞毒性活性との関係を明らかにして、生物有機化学、食品化学に貢献しており、全員一致して本論文が博士(農学)の学位を授与するに値するものと判定した。