



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	フジマツモ科海藻由来プロモフェノールのグルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害特性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	三上, 大輔
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(水産科学)
Dissertation Number	甲第11333号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55425
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Mikami_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（水産科学）

氏名：三 上 大 輔

	主査	特任教授	板 橋 豊
審査委員	副査	教授	高 橋 是 太 郎
	副査	准教授	栗 原 秀 幸

学 位 論 文 題 目

フジマツモ科海藻由来ブロモフェノールの グルコース 6-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害特性に関する研究

グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PD)はペントースリン酸経路の第一段階で作用し、NAD(P)Hや核酸構成糖の原料を生成する律速段階の酵素である。G6PD阻害物質はガン、肥満の制御の他、抗マラリア、抗微生物活性を期待できる。このような背景から、申請者は、多様な生理活性物質を生産する海藻に着目し、G6PD阻害物質の探索を行った。

本提出博士論文の第1章では、北海道沿岸で採取した種々の海藻の有機溶媒抽出物を得て、G6PD阻害性について検討している。酵素源として、原核生物である *Leuconostoc mesenteroides* 由来G6PD (*LmG6PD*) 及び、ヒト結腸癌由来株化細胞である Caco-2 細胞由来 G6PD (*hG6PD*) を用いてスクリーニングを行っている。スクリーニングの結果、緑藻抽出物では *LmG6PD* に対して、阻害性を認めなかったのに対し、褐藻抽出物では種を問わず広範囲に強い阻害を認めた。一方、紅藻抽出物の多くは顕著な阻害を示さなかったものの、フジマツモ科海藻抽出物では、*LmG6PD* 阻害があることを認めた。*hG6PD* は *LmG6PD* と比較して阻害性は弱かったが、フジマツモ科海藻抽出物に比較的強い阻害を認めている。阻害の強かった海藻抽出物を TLC 分析に供し、フェノール性化合物が検出されたことから、申請者は、G6PD 阻害活性物質として、褐藻抽出物には高分子量フロロタンニンが、フジマツモ科海藻抽出物には、ブロモフェノールが含有していると推定した。現在までに天然物から G6PD 阻害物質を探索した報告はなく、本研究によって初めて、海藻に G6PD 阻害物質が含まれることを明らかにした。

第2章では、フジマツモ科海藻から *LmG6PD* 阻害を指標に阻害物質を単離し、構造決定を行っている。申請者はウラボシより1種、ハケサキノコギリヒバより2種、フジマツモより3種、モロイトグサより2種の計8種のG6PD阻害物質を得た。構造解析の結果、いずれの阻害物質もブロモフェノールであることを明らかにしている。ブロモフェノールはフジマツモ科に属する海藻に特徴的な成分であり、フジマツモ科海藻はG6PD阻害物質の有力な供給源であることが明らかとなった。また、構造とG6PD阻害活性の関連性をみるために、4種類のフェノール性化

化合物の構造決定を行い、その中でハケサキノコギリヒバより得られた2,3-ジブromo-4,5-ジヒドロキシベンジル*n*-ブチルエーテルが初めて見出されたブromoフェノールであることを示した。

第3章第1~2節では、フジマツモ科海藻より単離したブromoフェノール及びそれらの関連フェノール性化合物の構造と、G6PD阻害との構造活性相関について検討した。酵素源には *Lm*G6PD 及び *h*G6PD に加え、真核生物 *Saccharomyces cerevisiae* (パン酵母) 由来 G6PD (*Sc*G6PD) を用いた。興味深いことに、*Lm*G6PD 及び *Sc*G6PD に対して、ジベンジルエーテル型とジアリールメタン型ブromoフェノール二量体は何れも阻害性を示すが、*Lm*G6PD に対しては、ジベンジルエーテル型二量体がジアリールメタン型二量体よりも強い阻害性を示し、*Sc*G6PD に対してはジアリールメタン型二量体がジベンジルエーテル型二量体よりも強い阻害性を示すことが判明した。*Lm*G6PD 及び *Sc*G6PD に共通して、ハロゲン化フェノール単量体よりも二量体が高い阻害性を示すことを認めた。また、ジフェノールではフェノール性水酸基がオルト位に置換することや、ハロゲン置換数の増加が G6PD 阻害を強める傾向があることもわかった。ヒドロキシメチル基を持つブromoフェノール二量体では、ヒドロキシメチル基が置換されると G6PD 阻害に影響を与えることも明らかとなった。3-ブromo-2-(2,3-ジブromo-4,5-ジヒドロキシベンジル)-4,5-ジヒドロキシベンジルメチルエーテルは、*Lm*G6PD よりも *Sc*G6PD を強く阻害し IC₅₀ 値には約 160 倍の差があった。したがって、この化合物は *Sc*G6PD に対する特異的阻害物質だと結論付けた。しかし、一方で、*h*G6PD に対しては、本研究で得たいずれのブromoフェノールも顕著な阻害を示さなかった。

第3章第3節では、ブromoフェノール類の α -グルコシダーゼ阻害性と Caco-2 細胞に対する細胞毒性について検討を行い、前者に対しては阻害効果を示さなかったこと、後者に対しては一部細胞毒性が強くなる化合物があることを見出した。

以上海藻成分の有用機能について G6PD に対する阻害性の観点から多くの知見が得られることとなった。よって審査員一同は申請者が博士（水産科学）の学位を授与される資格のあるものと判定した。