



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Search for α -glucosidase inhibitors from Indonesian indigenous plants [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Ines Septi Arsiningtyas
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	甲第12000号
Issue Date	2015-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60163
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ines_Septi_Arsiningtyas_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（農学） 氏 名 Ines Septi Arsiningtyas

審査担当者	主査	教授	川端 潤
	副査	教授	原 博
	副査	助教	加藤英介

学位論文題名

Search for α -glucosidase inhibitors from Indonesian indigenous plants (インドネシア産植物からの α -グルコシダーゼ阻害物質の探索研究)

本論文は英文 85 頁、図 55、表 13、引用文献 86 からなり、参考論文 1 編が付されている。

世界的に増加しつつある糖尿病の予防および病態改善は重要な課題である。食事成分中の糖質の消化吸収を抑制し食後高血糖を抑えることは、そのための効果的な手段の一つである。このために消化管内の糖質水解酵素の阻害成分の天然および合成化合物からの探索がなされ、薬剤あるいは機能性食素材として実用化されてきている。このうちインドネシアをはじめとする東南アジア地域では糖尿病人口も多く、高価な薬剤に頼らない天然素材の利用が強く望まれている。

本研究はこのような背景から、ヒトの摂取エネルギーの過半を占めるデンプンの消化吸収にかかわる鍵酵素である小腸 α -グルコシダーゼなかでもマルターゼに着目して、その活性を阻害する天然成分の新たな発見を企図して、インドネシア産未開拓植物を中心として活性成分の探索および単離同定を行ったものであり、内容は *Pluchea indica* 葉のカフェオイルキナ酸誘導体および *Caesalpinia sappan* 木部のホモイソフラボン関連化合物の二つの部分からなる。

1) *Pluchea indica* 葉のカフェオイルキナ酸誘導体

Pluchea indica はキク科の草本で、その葉の浸出液は飲料等に利用されている。本植物の葉の 50%メタノール抽出物に高いラット小腸マルターゼ阻害活性がみられたので、活性成分の単離同定を行った。50%メタノール抽出物を酢酸エチルと水で分配し、活性を示した酢酸エチル層を順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）、次いで逆相 ODS カラムクロマトグラフィー（メタノール-水）で順次分画し、活性を示した後者のメタノール-水=50:50 溶出画分を逆相 ODS-HPLC（メタノール-水）に供し、主要ピークを分取した。得られた活性成分（葉 100 g からの収量、マルターゼ阻害活性の IC_{50} 値）は、3,5-di-*O*-caffeoylquinic acid (**1**, 11 mg, 1166 μ M)、4,5-di-*O*-caffeoylquinic acid methyl ester (**2**, 80 mg, 208 μ M)、

3,4,5-tri-*O*-caffeoylquinic acid methyl ester (**3**, 45 mg, 2 μ M)、1,3,4,5-tetra-*O*-caffeoylquinic acid (**4**, 44 mg, 13 μ M)、3,4,5-tri-*O*-caffeoylquinic acid (**5**, 20 mg, 11 μ M)であった。得られた 5 種の化合物はいずれも構造の類似したカフェオイルキナ酸類であり、各種機器分析の結果の文献値との比較によって同定した。単離化合物の構造と活性の関係の考察から、分子内のコーヒー酸残基数の多いものほど酵素阻害活性が高いこと、ならびにキナ酸部分のカルボン酸のメチルエステル化が活性増大に大きく寄与していることが明らかとなった。収量と活性から粗抽出物の活性は主として化合物 **3** によるものであり、**4** および **5** も活性に寄与していると考えられた。

2) *Caesalpinia sappan* 木部のホモイソフラボン関連化合物

Caesalpinia sappan はマメ科の木本で、木部および樹皮抽出物には種々の薬理活性が知られている。本植物の木部の 50%メタノール抽出物に高いラット小腸マルターゼ阻害活性がみられたので、活性成分の単離同定を行った。50%メタノール抽出物を酢酸エチルと水で分配し、活性を示した酢酸エチル層を二度のシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、次いでヘキサン-酢酸エチル）に供し、活性を示した後者の酢酸エチル溶出部を逆相 ODS-HPLC（メタノール-水）に供し、主要ピークを分取した。得られた活性成分（葉 100 g からの収量、マルターゼ阻害活性の IC_{50} 値）は、brazilin (**6**, 30 mg, 3.83 mM)、sappanchalcone (**7**, 10 mg, 0.96 mM)、protosappanin B (**8**, 500 mg, 0.81 mM)、protosappanin C (**9**, 120 mg, 2.59 mM) であった。得られた 4 種の化合物は本植物に特徴的なホモイソフラボン類縁体であり、各種機器分析の結果の文献値との比較によって同定した。このうち特異なジベンゾオキソシン環を有する二種の protosappanin (**8**, **9**) は同一骨格のそれぞれアルコールおよびアルデヒドに相当するが、アルコール体 **8** のみが高い活性を示すという興味深い結果が得られた。化合物 **8** は収量も多く粗抽出物中の主活性成分と考えられた。また、単離化合物についてラット小腸スクラーゼおよびブタ膵臓アミラーゼに対する阻害活性試験を行ったところ、スクラーゼに対しては **6** (IC_{50} = 1.12 mM) のみが活性を示し、アミラーゼにはいずれも顕著な活性は示さなかった。また関連して行った筋細胞へのグルコース取込み促進活性試験では、**6** および **7** のみが有意な活性を示した。

以上の結果 *Pluchea indica* 葉および *Caesalpinia sappan* 木部は抗糖尿病作用物質含有素材として有望であり、将来的にこの活性を生かした機能性食品開発への展開が期待できることが初めて明らかになったことは特筆すべき成果である。

よって審査員一同は、Ines Septi Arsiningtyas が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。