

論文内容要旨

報告番号	甲 先 第 426 号	氏 名	安部 庄剛
学位論文題目	Studies on novel physiological activities of <i>Citrus sudachi</i> peel extract and its components (スダチ果皮抽出液および機能性成分の 新たな生理活性に関する研究)		
内容要旨 <p> 徳島県特産の柑橘類スダチ (<i>Citrus sudachi</i>) は、果皮に多くのフェノール化合物を含んでいる。搾汁の際に生じる果皮等の加工残渣のほとんどが廃棄されており、有効利用が望まれている。<i>C. sudachi</i> の果皮から調整した抽出液とその機能性成分は、様々な有益な生理活性を有することが期待されているが、皮膚への効果は検討されていない。sudachitin (5,7,4'-trihydroxy-6,8,3'-trimethoxy-flavone) は、<i>C. sudachi</i> の果皮から単離されたポリメキシフラボンであり、抗炎症能や抗メタボリックシンドローム効果を有することが明らかとなっている。そこで、私はスダチチンの新たな生理活性を探索することを目的として研究を進め、ヒト表皮角化細胞であるHaCaT細胞において、sudachitinがアポトーシスを選択的に誘導することを明らかにした。代表的なポリメキシフラボンであるnobiletin (5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone) は、HaCaT細胞においてオートファジーを促進したが、アポトーシスは誘導しなかった。一方、3'-demethoxysudachitin (5,7,4'-trihydroxy-6,8-dimethoxyflavon) は、アポトーシスおよびオートファジーともに誘導しなかった。これらの結果より、3つのポリメキシフラボンがHaCaT細胞のアポトーシスとオートファジーに異なる効果を発揮することが示され、ポリメキシフラボンの構造活性相関の理解が副作用の少ない抗癌剤の開発に繋がる可能性が考えられた。また、sudachitinによるアポトーシス誘導メカニズムを明らかにした。sudachitinは、p38 MAPKを活性化し、ERK1/2を阻害したのに対して、nobiletinはERK1/2を活性化した。p38 MAPK阻害剤であるSB203580は、sudachitinによって引き起こされたp38 MAPKの下流のheat shock protein 27のリン酸化とアポトーシスを有意に抑制したことから、sudachitinはp38 MAPK経路を介してアポトーシスを誘導することが考えられた。加えて、sudachitinはEGFによって誘発されたRaf-1-ERK1/2活性化、および細胞遊走と細胞増殖を抑制した。これらの結果より、ポリメキシフラボンの僅かな構造の違いが異なるMAPK活性制御を引き起し、その結果、異なる細胞応答を誘導する可能性が考えられた。さらに、表皮角化細胞における<i>C. sudachi</i> の果皮抽出液の新たな生理活性を探索し、<i>C. sudachi</i> 果皮の水抽出液 (<i>C. sudachi</i> peel extract; SPE) がHaCaT細胞の細胞増殖を抑制することを見いだした。SPEはEGF誘導EGF受容体の活性化およびTNF-α誘導性ERK1/2活性化を抑制し、SPEがEGF受容体およびその下流分子の両方を阻害することによって細胞増殖抑制能を発揮することが示された。また、SPEはカルシウム誘発性の表皮角化細胞分化を増強した。これらの結果より、<i>C. sudachi</i> の果皮抽出液が、乾癬や皮膚扁平上皮癌のような表皮角化細胞の過剰増殖を特徴とする皮膚疾患に対して有益な効果をもたらす可能性が示された。以上の結果より、<i>C. sudachi</i> 果皮抽出液とその機能性成分は、MAPK活性制御を介したアポトーシスと細胞増殖の制御により、皮膚病の治療を行える可能性を秘めていることが示唆された。 </p>			