

医論 122


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Inhibitory Effects of *Alpinia speciosa* K.SCHUM on
the Porphyrin Photooxidative Reaction

(ポルフィリン光毒性反応に及ぼす月桃の抑制作用)

氏名 藤 明 清 
(直 筆)

【目的】 ポルフィリン症の光過敏状態を治療する方法として、現在のところ欧米では、 β -carotene が用いられているに過ぎない。 β -carotene の作用機構は活性酸素形成の抑制によるものと考えられているが、その治療効果は満足のいくものではない。また本邦では薬剤としては認められていない。

今回われわれは長寿で知られている沖縄の植物を対象に β -carotene に代わるポルフィリン症の治療薬を探索する目的で *Alpinia speciosa* (月桃) 成分の抗酸化作用を検討した。

【材料と方法】 ラットの肝臓から調製したミクロソーム懸濁液に hematoporphyrin を加えて、これに可視光線を照射して過酸化脂質 (LPO) を生成させ、この系に各種濃度の月桃抽出液を添加して、LPO の生成量を測定した。さらに ESR-spin trapping 法により、ポルフィリン症の皮膚病変発生

にかかわっている一重項酸素に対する月桃抽出液及び、月桃の有効成分である kawain とその誘導体の消去活性も検討した。

【結果及び考察】 今回われわれの用いた実験系で porphyrin の光毒性反応によりミクロソーム懸濁液に LPO が生成され、ESR スペクトルから一重項酸素がこの光毒性反応に関与していることが確認された。この実験系に月桃の抽出液を加えることにより、LPO 及び一重項酸素の生成が抑制された。月桃には、さまざまな成分が含まれていることが報告されているが、今回はこれらの成分のうち、kawain 誘導体の一重項酸素消去活性を検討した。kawain 及びその誘導体は抗菌作用をもつことが報告されており、殺虫剤としての利用も期待されている。われわれの予備的な実験で、kawain が一重項酸素消去活性を有することを確認したため、その誘導体を合成して構造と活性の相関についても検討した。その結果、dimethoxy-

thiophosphate 体が最も強力な消去活性を示したことから、methoxy 基が活性の消去に寄与していることが示唆された。

なお、今回は水溶性の実験系を用いたため、脂溶性である vitamin E、 β -carotene などの消去活性との直接の比較は行えなかったが、この kawain 誘導体による一重項酸素消去活性は比較的強力であると考えられ、IC₅₀ は 145.8 μ g と算出された。また、水溶性の vitamin C については、ラジカル消去作用が報告されているが、重金属イオンの存在下では毒性を発現することとも知られており、ポルフィリン症の治療薬としては適当ではないと考えられる。ここで報告した沖縄産の植物“月桃”は、食物の保存などにも利用されており、有害な副作用が少ないと思われることから、ポルフィリン症の治療薬としての可能性は十分に期待され得る。

月桃中の他の成分についての検討や、in

vivo での作用の確認は残されており今後さらに詳細な検討が必要であると考えられる。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏 名	廖 明清
論文審査委員	平成 13 年 5 月 24 日			
	主査教授	高須 信行		印
	副査教授	宮崎 哲次		印
	副査教授	荻谷 研一		印
(論文題目)				
Inhibitory Effects of <i>Alpinia Speciosa</i> K.SCHUM on the Porphyrin Photooxidative Reaction				
(論文審査結果の要旨)				
上記論文に対し、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。				
1. 研究の背景と目的				
ポルフィリン症の光線過敏を治療する方法として、現在のところ欧米では、 β -caroteneが用いられている。 β -caroteneの作用機構は活性酸素形成の抑制によるものと考えられているが、その治療効果は満足のものではない。また、本邦では食品添加物としてのみ認められており、薬剤として認められていない。一方、沖縄地方は亜熱帯に属し、強い紫外線照射に耐えている植物が多い。これらの植物は紫外線による活性酸素を除去して生存していることが推測され、強力な活性酸素除去機構を有しているものと考えられている。その中でも <i>Alpinia speciosa</i> (以下月桃と略) は昔から食品を包むものとして沖縄で使用されてきた。本論文はこの月桃のポルフィリン光毒性反応を抑制するか否かについて検討したものである。				

- 備考 1. 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
2. 要旨は、800字~1200字以内にまとめること。
3. *印は記入しないこと。

2. 論文の内容

実験は3種の実験から成っている。第1の実験はラットの肝臓から調節したミクロソーム懸濁液にhematoporphyrinを加えて、これに可視光線を照射して過酸化脂質(LPO)を生成させ、この系に各種濃度の月桃抽出液を添加して、LPOの生成量を測定した。その結果、hematoporphyrinと可視光線照射によりLPOの産生は著明に増加した。さらに月桃抽出液を添加したところ、濃度依存性にLPOの産生は抑制された。第2の実験はESR-spin trapping法によりhematoporphyrin溶液に光線照射をするとsinglet oxygenの発生が確認された。さらに月桃抽出液を加えるとこのsinglet oxygen発生が著明に抑制された。第3の実験は月桃抽出液からdehydro-5,6-dehydrokawain(DDK)を抽出し、DDKから4種の物質を合成した。DDKを含めた5種のkawain誘導体がポルフィリン体光毒性反応の際に発生するsinglet oxygenをどのように抑制するかを検討した。その結果、dimethyl [6-(2-phenylethyl)-2-oxo-2H-pyran-4-yl] phosphorothionateが最も強いsinglet oxygen発生を抑制することが判明した。

研究成果の意義と学術的水準

本研究により月桃はポルフィリン光毒性反応によって生ずる過酸化脂質形成をIn vitroで抑制することが判明した。また、ポルフィリン光毒性反応の際singlet oxygenが発生し、このsinglet oxygen発生を月桃が抑制することが判明した。さらに月桃の成分の一つであるkawain誘導体がsinglet oxygen発生を抑制し、4つの合成したkawain誘導体のうちのひとつが強い抑制効果を持つことを見いだした。月桃が光毒性反応の際生ずる活性酸素の除去能を持つことから、今後光線過敏状態に対する治療薬の可能性があるものと思われる。その点で本研究は優れた学術的意義を有するものであると判断した。

以上の審査結果から、本論文は学位授与に十分値するものであると判定した。