

学位論文審査の結果の要旨

Summary of Doctoral Dissertation Examination

氏 名/Name	Sara Ahmed Eltigani Ebrahim															
審査委員 Examining Committee	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Chief Examiner 主 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">有 馬 二 朗</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">(印)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Assistant Examiner 副 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">石 川 孝 博</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">(印)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Assistant Examiner 副 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">石 原 亨</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">(印)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Assistant Examiner 副 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">小 崎 伸 一</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">(印)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Assistant Examiner 副 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">渡 邊 文 雄</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">(印)</td> </tr> </table>	Chief Examiner 主 査	有 馬 二 朗	(印)	Assistant Examiner 副 査	石 川 孝 博	(印)	Assistant Examiner 副 査	石 原 亨	(印)	Assistant Examiner 副 査	小 崎 伸 一	(印)	Assistant Examiner 副 査	渡 邊 文 雄	(印)
Chief Examiner 主 査	有 馬 二 朗	(印)														
Assistant Examiner 副 査	石 川 孝 博	(印)														
Assistant Examiner 副 査	石 原 亨	(印)														
Assistant Examiner 副 査	小 崎 伸 一	(印)														
Assistant Examiner 副 査	渡 邊 文 雄	(印)														
題 目 Title	Biological constituents from Sudanese medicinal plants hinder the pathogenicity of <i>Porphyromonas gingivalis</i> TDC60															
<p style="text-align: center;">審査結果の要旨 (2,000字以内) / Summary of Doctoral Dissertation Examination (Within 1200 words)</p> <p>Sara Ahmed Eltigani Ebrahim 氏から提出された表題の学位論文について、2020年7月28日に実施した口頭発表も踏まえて、5名の審査委員で審査を行った。</p> <p>主な歯周病原菌である <i>Porphyromonas gingivalis</i> は、グラム陰性・偏性嫌気性細菌で糖を資化出来ないため、歯周奥深くに接着してアミノ酸やヘムを主な栄養素として摂取する。接着しながら栄養素を獲得するために、線毛やリポ多糖を生産して細胞に定着し、プロテアーゼと赤血球凝集素を生産して歯肉組織や赤血球細胞を破壊し溶血を引き起こす。プロテアーゼの中でも、ジンジパインと呼ばれる強力なシステインペプチダーゼは、赤血球凝集素と共に多く生産され、それらの作用により赤血球や歯肉組織が破壊される。そのため、ジンジパインと赤血球凝集素が病原性因子の中でも最も重要とされ、それらの阻害剤開発は、口腔医療の分野において急務である。</p> <p>植物からの抽出物は、口腔疾患の治療において炎症を軽減させるための補助療法に利用できる可能性が示されている。学位論文の筆者の母国であるスーダンにも、伝統的に利用されている薬用植物が多く存在する。このような背景の下、Sara Ahmed Eltigani Ebrahim 氏は <i>P. gingivalis</i> TDC60 株 (TDC60 株) を使用し、スーダンの薬用植物から、歯周病原菌の増殖と病原性因子を阻害する物質の単離と同定を試み、以下のような優れた成果を上げた。本博士論文研究により、スーダンの民間療法で伝統的に利用されている薬用植物が <i>P. gingivalis</i> に対する病原性の阻害機能を持つことが実証され、その成果は歯周病抑制に係る補助療法への利用可能性をサイエンスに紹介するものである。</p> <p>スーダンのハルツーム大学の森林学部や農学部から 25 種類の植物種から葉や種子の加工物 (乾燥等、計 38 種) を取り寄せ、それらの水抽出物を調製するとともに、TDC60 株の増殖や病原性因子の阻害活性を評価した。その結果、<i>O. vulgare</i> の葉、<i>Glycyrrhiza glabra</i> の表皮部、<i>Salvia officinalis</i> の表皮部で、TDC60 株の増殖と病原因子を共に抑制した。中でも <i>O. vulgare</i> の葉の水抽出物は病原因子に対する MIC 値が最も低く、その阻害物質を単離し、HPLC、プルシアンブルー染色、MALDI-TOF MS 解析を行った結果、加水分解性タンニン様化合物であることが明らかとなった。本化合物の TDC60 株の増殖に対する MIC は $0.05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$、ジンジパインに対する IC_{50} は $0.05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$、赤血球凝集素と溶血素に対する MIC は $0.0063 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ であった。</p>																

*M. cilliatum*の水抽出物から単離された赤血球凝集素阻害物質は4つ存在し、ESI-MS及びNMRから、4つの化合物はオレイン酸、クマリン、1,2-ジオレイルグリセロール、1,3-ジオレイルグリセロールと同定された。また、それぞれの赤血球凝集素に対するMICは15~100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ であった。そこで、その他の脂肪酸のTDC60株の生育やジンジパイン、赤血球凝集素に対する阻害を調べた結果、不飽和脂肪酸は飽和脂肪酸に比べてMIC値は低く、TDC60株の増殖や病原性タンパク質の分泌にも大きな影響を与えた。

TDC60株の増殖に対して最も強力な阻害活性を示したハーブ *S. argel*の葉からは、複数の阻害物質が単離されたが、それらのうち最も含量が多かった物質について、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、HR-ESI-MSを行って同定した結果、その物質はアルゲロシドIであることが明らかとなった。アルゲロシドIは、MIC値が15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ でTDC60株の増殖を抑制し、MIC値が60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ で赤血球凝集素を阻害するとともに、 IC_{50} 値が400~500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ でジンジパインを阻害した。本結果はプレグナン配糖体及びアルゲロシドIの新奇機能を示すものである。

以上、本学位論文は、歯周病原タンパク質阻害や歯周病原菌の生育を阻害する物質のスクリーニングと単離・同定を通し、スーダンの薬用植物に秘められた新たな有用性について述べられている。また得られたデータは新奇で独創性に富むものであり、生化学や天然物化学・食品化学分野での研究の発展に大きく貢献することは間違いなく、学位論文として高く評価できると判断された。