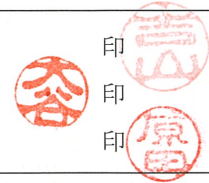


論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	Daxia
学位論文名	Antifungal Activity and Mechanism of Action of Ou-gon ( <i>Scutellaria</i> Root Extract) Components against Pathogenic Fungi	
学位論文審査委員	主査	吉山 裕規
	副査	大谷 浩
	副査	原田 守



論文審査の結果の要旨

免疫抑制状態や化学療法中の患者では、真菌の日和見感染が致死性的となることがあり、その対策は重要である。化学療法薬の増加に伴い、真菌感染症の増加が懸念されるため安全性の高い抗真菌薬の開発が求められる。漢方製剤は、多くの自然材料を含有し安全性の高い薬剤として国内では広く臨床使用されていることから、申請者は漢方薬に含まれる抗真菌物質の探索を試みた。

国内で臨床使用されている 61 漢方製剤の抽出液の抗真菌活性を *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*)を用いてスクリーニングし、7 製剤の抽出液に有意な増殖抑制作用を認めた。7 製剤のうち 6 製剤に共通して含有される漢方剤はオウゴンであり、オウゴンの抽出物の抗真菌活性を測定したところ、20 mg/ml 濃度で有意な抑制作用が確認された。抽出溶媒を変更して抗真菌活性を測定し、酢酸抽出液に最も強い抗真菌活性が見られた。そこで、酢酸抽出液の成分を高速液体クロマトグラフィーにて分離して、各分画の抗真菌活性を測定し、質量分析器にて化合物を分析したところ、フラボノイドである Baicalein と Wogonin が抗真菌物質として同定された。Baicalein は *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Candida albicans* (*C. albicans*)に抗真菌活性を示し、その最小発育阻止濃度はそれぞれ 0.12 mM, 0.06 mM, 0.23 mM, 0.03 mM であった。Wogonin は *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *A. fumigatus* へ抗菌作用を示し、その最小発育阻止濃度はそれぞれ 0.06 mM, 0.03 mM, 0.23 mM であったが、*C. albicans* には作用しなかった。TUNEL アッセイにより、両化合物の抗真菌作用はアポトーシスであること、その主要因は活性酸素の過剰産生やミトコンドリアの細胞膜の障害であると考えられた。また、電子顕微鏡による観察で、Baicalein 処理した真菌では細胞内小器官の障害と細胞質の細胞外への流出が見られ、Wogonin 処理した真菌では細胞壁の障害や萎縮が見られ、両者の作用機序の相違が推察された。本研究では両化合物の *C. albicans* への作用の相違機序は明らかにできなかったが、Baicalein と Wogonin は抗真菌作用を示す濃度では動物細胞への障害作用はないことが報告されており、安全性の高い抗真菌薬となる可能性が示唆された。

最終試験または学力の確認の結果の要旨

申請者は漢方薬 6 製剤に共通して含まれるオウゴンが抗真菌作用を示すことを発見した。高速液体クロマトグラフィーと質量分析器を用いて、活性物質が Baicalein と Wogonin あることを同定した。真菌細胞にアポトーシスを誘導することで抗真菌活性を示すこと明らかにした。数多くの実験を行い、関連知識もあり、質疑にも的確に答えた。以上より学位授与に値すると判断した。(主査 吉山 裕規)

申請者は、抗真菌活性を認めた漢方製剤に共通して含まれるオウゴンの抽出液から Baicalein と Wogonin を抗真菌物質として同定し、抗菌作用の機序につき系統的に詳細に検討して安全性の高い抗真菌薬となる可能性を示した。関連知識も豊富であり、学位授与に値すると判断した。(副査 大谷 浩)

申請者は、漢方薬の抽出物から抗真菌作用を示すフラボノイドとして Baicalein と Wogonin を同定し、真菌に対する作用機序として活性酸素の過剰産生やミトコンドリアの細胞膜の障害によるアポトーシスの可能性を示した。関連する知識を有し質疑応答も的確であり、医学博士の学位に値すると判断した。(副査 原田 守)