



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

アーティチョーク抽出物から得られたシナロピクリンのNF- κ B転写活性阻害による光老化抑制効果

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2014-08-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田中, 友香 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/49053

氏名（本籍）	田 中 友 香 (岐 阜 県)
学 位 の 種 類	博 士 (薬 科 学)
学位授与番号	甲第 25 号
学位授与日付	平成 26 年 3 月 25 日
専 攻	創薬科学専攻
学位論文題目	アーティチョーク抽出物から得られたシナロピクリンの NF- κ B 転写活性阻害による光老化抑制効果 (Cynaropicrin from Cynara scolymus L. suppresses photoaging of skin by inhibiting the transcription activity of nuclear factor- κ B)
学位論文審査委員	(主査) 教 授 北 出 幸 夫 (副査) 教 授 田 中 香お里 (副査) 准教授 上 田 浩 (副査) 教 授 赤 尾 幸 博

論文内容の要旨

皮膚の加齢はいくつかの環境ストレス因子によって引き起こされるしわやたるみ、色素沈着によって特徴づけられる。皮膚の光老化は表皮角化細胞とメラノサイトの過増殖によりしわや色素沈着が起きる。Nuclear factor κ B (NF- κ B)は炎症に関連して活性化する転写因子の1つで、紫外線による皮膚光加齢には NF- κ B が関与しており、NF- κ B 阻害剤を皮膚に塗布することにより光加齢を予防できることが報告されている。NF- κ B は紫外線や炎症性サイトカインなどの刺激によって活性化され、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) とマトリックス・メタロプロテアーゼ-1 (MMP-1) などの様々な遺伝子の発現を誘発する。NF- κ B の活性化により光老化が引き起こされた時、NF- κ B 阻害剤である parthenolide を腹腔内投与したところ、紫外線照射による bFGF や MMP-1 の産生を阻害し、表皮角化細胞やメラノサイトの過増殖を抑制することが報告されている。NF- κ B 阻害は、このような悪循環を抑制し、皮膚の光老化の防止に効果的な働きをする。

我々は NF- κ B の転写活性に対する阻害作用を持つ 200 以上の植物エキスのスクリーニングを行った。その結果、アーティチョーク(Cynara scolymus L.)に強い NF- κ B 転写活性阻害作用を認めた。アーティチョークは地中海沿岸およびアフリカ北部原産のキク科の植物で、約 2 メートルの高さに成長し、青紫色の花弁を有する。欧米では開花直前の蕾が野菜として食されており、紀元前のギリシア・ローマ時代から野菜として食され、脂肪やアルコールの代謝を助ける植物として料理や酒のつまみ、ハーブティーなど伝統的な薬用植物として親しまれてきた。

さらに、我々はゲル分割カラムクロマトグラフィーによって生理活性成分であるシナロピクリンをアーティチョークから分離した。セスキテルペンラクトンの1つであるシナロピクリンにも強い NF- κ B 転写活性阻害作用を確認したため、シナロピクリンの皮膚光老化防止の可能性について検討した。

始めに、シナロピクリンの NF- κ B 転写活性阻害機構について検討した。腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) 刺激により培養細胞の NF- κ B の遺伝子発現は増加した。しかし TNF α 添加前にアーティチョーク抽出物を投与したとき、濃度依存的に阻害作用を示した。さらに、シナロピクリンも同様の阻害作用を示した。さらに、シナロピクリンは p65 過剰発現細胞における転写を阻害した。p65 遺伝子の過剰発現は、I- κ B

のリン酸化や分解などの NF- κ B の核移行につながる正常なシグナル伝達経路の配列をバイパスして、任意の刺激なしに NF- κ B 依存性の転写を刺激することができる。これらの知見は、シナロピクリンの主要なターゲットは I- κ B のリン酸化と分解の下流であることを示している。さらに、核移行におけるシナロピクリンの効果を NF- κ B (p65) の免疫蛍光法により調べたところ TNF α 刺激により誘発された NF- κ B の核移行はシナロピクリンにより阻害された。

シナロピクリンは、p65 過剰発現細胞における bFGF と MMP-1 の産生を阻害した。紫外線誘発の表皮の肥厚や色素沈着が紫外線によって誘発される bFGF 産生による表皮角化細胞とメラノサイトの過増殖から生じることはよく知られている。そこで、我々は紫外線照射により誘発される皮膚障害へのシナロピクリンパウダー (CP) の経口投与による影響を調べた。その結果、コントロール群に比べ紫外線照射群が表皮肥厚を誘発したのに対して、CP 投与群は、表皮の肥厚を抑制した。免疫染色においては PCNA 陽性細胞数はすべての群で変化がなかったが有核細胞数は紫外線照射により増加した。CP 投与群は、紫外線による有核細胞の増加を抑制した。

また、メラノサイト数においてもコントロール群に比べ紫外線照射群が増加したにもかかわらず、CP 投与群ではメラノサイトの増加抑制が認められた。

本研究において、シナロピクリンを経口投与することで、表皮の肥厚やメラノサイトの過増殖といった光老化を抑制できることが明らかになった。皮膚光老化のプロセスの主因は NF- κ B であるということに基づき、シナロピクリンの経口投与が NF- κ B を介した転写活性を阻害することにより光老化に対して効果的なことを証明できた。

論文審査結果の要旨

本研究においては、皮膚光老化を防止する可能性として NF- κ B を介した機構を考え、天然素材 200 種以上についてスクリーニングを実施し、アーティチョーク抽出物から得られたシナロピクリンを NF- κ B 転写阻害候補化合物として同定した。皮膚光老化のプロセスの主因は NF- κ B シグナル機構であるということをこれまでの報告から想定し、シナロピクリンが NF- κ B の核内への移行を阻害することにより光老化に対して効果的なことを形態学、分子生物学的に証明できた。さらに、マウスモデルにおいてシナロピクリンを経口投与することで、表皮の肥厚やメラノサイトの過増殖といった光老化の機構を一部抑制できることが明らかになった。このアーティチョーク抽出物は化粧品や美容目的のサプリメントなど様々な商品に応用がされており、その責任ファイトケミカルの 1 成分としてシナロピクリンが皮膚光老化を防止している可能性を本研究で示している。このようなことから本研究は食して皮膚の老化を防止する 1 つの機構を示唆した点で学位論文に値すると判断した。

最終試験結果の要旨

公聴会では田中友香氏の学位論文が審査付き学術雑誌に公表済みの 1 編の下記論文に基づくものであり、本論文が学位論文として十分な内容を有することを確認した。

また、学位論文の内容に関する事項、すなわち、ファイトケミカルの特性、今回焦点となったシナロピクリンの光老化に対する阻止作用の NF- κ B を介した機構の解明、更には動物実験における実証など研究の方法や問題点などに関する諮問を行った。申請者からは十分な内容の回答が得られたので、最終試験に合格したと判定した。

論文リスト

1. Cynaropicrin from *Cynara scolymus* L. suppresses photoaging of skin by inhibiting the transcription activity of nuclear factor- κ B.
Yuka Tsuda Tanaka, Kiyotaka Tanaka, Hiroyuki Kojima, Tomoji Hamada, Teruaki Masutani, Makoto Tsuboi, Yukihiro Akao
Bioorg. Med. Chem. Lett., 23, 4157-4161 (2013). 【IF=2.554】