

氏名	包 黎明
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4538 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	チョウジ <i>Syzygium aromaticum</i> のタンニンおよび関連化合物の化学構造およびそれらの多剤耐性黄色ブドウ球菌に対する効果
論文審査委員	教授 竹内 靖雄 教授 勝 孝 准教授 黒田 照夫

学位論文内容の要旨

本研究はタンニンの構造的多様性の研究および東南アジアの植物資源開発研究の一環として、生薬および香辛料として使われている丁子 (チョウジ *S. aromaticum* の蕾) に着目し、その成分についてタンニンを中心に単離、精製を進めた。その結果、新規加水分解性タンニンの aromatinin A (1) を含む 25 種の化合物を単離し、この新規化合物については、gallic acid の C-配糖体構造を有する、稀な例であることを明らかにした。さらに、丁子から単離したタンニンの同定、構造解明の過程で、分子内に tergalloyl 基のカルボン酸のフリー型、塩型およびそのデプシドン型をそれぞれ有するタンニンのプロトン NMR 特徴を明らかにし、この種類のタンニンの構造決定に関する有用な知見を得た。これらタンニンのうち、tellimagrandin II (9), rugosin D (12), および casuarinin (20) については、*Candida* 属真菌に対する抗真菌作用が認められたことからさらに、丁子から得たタンニンおよび関連化合物について MRSA に対する抗生物質の抗菌作用に及ぼす影響を検討した結果、aromatinin A (1), syzyginin A (2), alnusnin A (5), rugosin D (12), および rugosin F (13) 等がβ-ラクタム剤である oxacillin の MRSA に対する感受性を増強するとともに、aromatinin A (1), syzyginin A (2), および alnusnin A (5) 等がニューキノロン系抗生物質である norfloxacin の感受性を増強することを見出し、その機構として多剤排出ポンプ NorA の働きを抑制している可能性を明らかにした。

これらの化合物は抗生物質耐性系阻害の有用効なシーズになると考えられる。

論文審査結果の要旨

論文の概要 チョウジの抽出成分から新規タンニンを発見し, aromatinin A と命名し, この構造を明らかにした。関連化合物のMRSAに対する抗菌活性を測定したところ, aromatinin Aも含めて, 単独での活性は微弱であったが, ノルフロキサチンやエチジウムブロミドの抗菌効果を増強する数種の化合物を発見した。

第1回審査委員会(方法:電子メール, 開催日時 平成24年1月13日~17日)

申請者の論文を査読し, 「1. ほとんど改訂なしで学位論文としてよい; 2. 若干の改訂を要するが, 学位論文としてよい; 3. 大幅な改訂を要するが, 学位論文としてよい; 4. 学位論文として値しない」のうちから選択した結果, 審査委員全員とも, 2. を選択した。本結果を, 申請者と指導教員に伝え, 第2回審査委員会を開催することとした。

第2回審査委員会(ケアレスミスの指摘)(方法:電子メール, 開催日時 平成24年1月20日~23日)

申請者の論文を綿密に査読し, 質疑・応答を要しないケアレスミスの部分を収集し, 申請者と指導教員に電子メールで伝えた。さらに, 改訂に同意しない箇所については, 次の審査委員会の席で口頭にて述べるよう伝えた。

第2回審査委員会(面接による口頭試問)(方法:面接, 開催日時 平成24年1月28日13:30~15:30)

面接による口頭試問を委員全員でおこなった。試問内容は, 構造に関するものと活性に関するものに大別できた。前者では, 有機化学的知識(反応機構の考察, 構造式の描き方)に, また, 後者では, 活性の表現の仕方や試験方法の意味付けに若干の問題が残るが, 新規化合物の発見とその構造決定および薬理活性試験は, 本人自身が行ったことが評価された。

第2回審査委員会(方法:対面会議, 開催日時 平成24年1月28日15:30~15:35)

申請者の退席後, 主査・副査のみで, 最終決定を協議した。口頭試問で回答が保留になった質疑については, 最終論文あるいは発表会で解決を求めることにし, 研究内容の質・量等を総合的に判断して, 本論文は, 審査合格と総意した。