

氏名（本籍）	Mahmoud BEN OTHMAN（チュニジア）		
学位の種類	博 士（学術）		
学位記番号	博 甲 第 7115 号		
学位授与年月日	平成26年 7月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Anti-Stress Effects of <i>Cymbopogon schoenanthus</i> (L.) Spreng Growing Wild in Tunisia on Both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> Models (チュニジア産 <i>Cymbopogon schoenanthus</i> (L.) Spreng の <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> における抗ストレス作用に関する研究)		
主査	筑波大学教授	博士(農学)	磯田博子
副査	筑波大学教授	工学博士	中嶋光敏
副査	筑波大学准教授（連携）	博士(農学)	渡辺 純
副査	筑波大学准教授	博士(農学)	韓 峻奎

論 文 の 要 旨

ストレスとは身体機能、精神、感情の調節や反応に影響を与えうる環境変化への生体反応のことである。ストレスは多様な生理的反応に変化を及ぼし、過度なストレスにより病的状態へ陥ることもある。その場合、治療としてセロトニン再吸収阻害剤、ドーパミン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬などにより脳内神経伝達物質レベルを平常レベルまで回復させる手段が取られているが、抗コリン作用などの副作用（頭痛、下痢、嘔気などの症状）があるため、副作用が少ない植物由来成分が持つ抗ストレス様効果が近年注目されている。

本研究では、北アフリカチュニジア産薬用植物の抗ストレス効果を検証するため、チュニジア南部で自生する薬用植物である *Cymbopogon schoenanthus*、*Crithmum maritimum*、*Arthrophytum scoparium*、*Artemisia herba-alba*、*Rhanterium suaveolens* を用いた。抗ストレスのスクリーニング実験ではいくつかのストレッサーを用い、HSP (Heat Shock Protein) 47 プロモーター導入細胞とヒト由来神経細胞である SH-SY5Y 細胞における影響を調べた。5種類のチュニジア産薬用植物処理により、熱ストレス処理（42 °C、90分）後の HSP47 プロモーター導入細胞において HSP 反応が有意に減少した。さらに、酸化ストレス（H₂O₂）処理後の神経細胞においてはストレスマーカーである *HSP27*、*HSP70*、*HSP90* の mRNA 発現が増加した。しかし、*Cymbopogon schoenanthus* 処理により、酸化ストレス処理後の神経細胞において著しい神経細胞保護効果が見られ、*HSP27* 及び *HSP90* の mRNA 発現が有意に減少することが確認された。

Cymbopogon schoenanthus 処理の抗ストレス効果の検証を行うために、2種類の異なるストレッサーを用いた行動試験による *in vivo* 実験を行った。マウスに *Cymbopogon schoenanthus* を2週間連続経口投与し、ストレッサーとして強制水泳を与える行動試験とストレッサーとして尾部懸垂を与える行動実験を行った。その結果、*Cymbopogon schoenanthus* の経口投与により無動時間（ストレスによる絶望状態）

の有意な減少が強制水泳試験でも尾部懸垂試験でも確認された。さらに、*Cymbopogon schoenanthus* の経口投与により、ストレスホルモンである血中コルチコステロンの低下が強制水泳試験でも尾部懸垂試験でも確認された。特に、脳の分析においては、神経伝達物質であるドーパミン、アドレナリン、ノルアドレナリンの生成量が *Cymbopogon schoenanthus* の経口投与により強制水泳試験と尾部懸垂試験において有意に増加することを見出した。

Cymbopogon schoenanthus の抗ストレス活性成分を明らかにするため、逆相高速液体クロマトグラフィーによる成分分析を行った。その結果、*Cymbopogon schoenanthus* の主成分として没食子酸 (Gallic acid, GA)、フェルラ酸 (Ferulic acid, FA)、トランス-桂皮酸 (Trans-cinnamic acid, TA)等が多く含まれることを見出した。その成分を用いて抗ストレス活性の確認を行った結果、酸化ストレス (H_2O_2) 処理後の神経細胞において GA、FA、TA 処理により、神経細胞保護効果を始め、活性酸素種 (ROS) の低下、細胞内 ATP 産生の促進効果が確認された。

本研究は、薬用植物である *Cymbopogon schoenanthus* の抗ストレス効果およびストレス性疾患の予防への可能性を *in vitro* レベルおよび *in vivo* レベルにおいて初めて立証し、*Cymbopogon schoenanthus* のストレスに起因する神経疾患の予防・改善シーズとしての利用の可能性を示唆した。

審 査 の 要 旨

Cymbopogon schoenanthus はチュニジア南部で自生している薬用植物であり、現地では料理用ハーブとして用いられている。*Cymbopogon schoenanthus* の香りは人々から嗜好され、肉料理の前処理やサラダ、もしくはお茶に用いられる。*Cymbopogon schoenanthus* が持つ薬効として、抗酸化作用と神経保護作用が報告されていることから、本研究において、抗ストレス効果およびストレスに起因する神経疾患に対する *Cymbopogon schoenanthus* の有用性・安全性を分子・細胞・モデルマウスレベルで初めて検証した。今後、本研究が薬用植物の抗ストレスに関する機能性食品の研究・開発に大いに貢献することが期待できる。

平成26年5月20日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（学術）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。