

氏名（本籍）	海貝 尚史（岐阜県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第360号
学位授与年月日	平成27年3月18日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	クチナシ果実由来カロテノイド類クロセチンの眼機能障害に対する薬理学的研究
論文審査委員	主査 稲垣 直樹 副査 北市 清幸 副査 中村 光浩

## 論文内容の要旨

クロセチンは、クチナシの果実に含まれる色素成分で、カロテノイドの一種である。生薬として利用されてきたクチナシ果実（山梔子）の薬理成分の一つとして、中枢神経系への作用を示すことが強く示唆されている。眼はその発生過程から脳の一部であるともいえる組織であり、中枢神経系に作用するクロセチンは眼にも作用することが期待される。そこで、本研究は、クロセチンの眼機能障害に対する薬理作用を検討することを目的とした。まず、クロセチンの抗酸化活性を確認し、網膜光障害に対するクロセチンの網膜保護作用について検討した。ついで、加齢黄斑変性症の進行にも関与する血管新生に対するクロセチンの作用を検討した。さらに、ヒトにおけるクロセチンの有用性を検討するため、ヒトにおけるクロセチンの吸収を確認した後、眼精疲労改善作用を検討した。

### 1. 光誘発網膜障害に対するクロセチンの作用

加齢黄斑変性症は、加齢に伴い網膜の中心部である黄斑が変性することで、視覚障害を引き起こす疾患である。加齢黄斑変性症の進行・憎悪には、慢性の光暴露が関与することが指摘されている。そこで、光暴露による網膜障害に対するクロセチンの保護作用について検討した。電子スピン共鳴法を用いた抗酸化活性測定において、クロセチンはヒドロキシラジカルを直接的に消去する活性を示した。また、クロセチンは、過酸化水素誘発による網膜神経節細胞の細胞死を抑制した。一方、細胞死を抑制する濃度では、活性酸素の産生を抑制しなかった。クロセチンは、酸化ストレスで誘導されるカスパーゼの活性化を抑制することで細胞死を抑制することが示唆された。マウス光障害モデルにおいて、クロセチンの経口投与は、網膜外顆粒層の萎縮を抑制し、視機能障害を抑制した。

## 2. 血管新生に対するクロセチンの作用

滲出型の加齢黄斑変性症では、脈絡膜からの異常な血管新生が、黄斑変性の原因となる。そこで、ヒト臍帯静脈内皮細胞およびヒト網膜毛細血管内皮細胞を用いて、VEGF (vascular endothelial growth factor) 誘導による管腔形成、細胞増殖ならびに遊走に対するクロセチンの作用および作用機序について検討した。クロセチンは、VEGF 誘発による管腔形成を抑制した。また、クロセチンは VEGF 誘発による細胞増殖を抑制しなかったが、細胞遊走を抑制した。細胞遊走に關与する p38 の活性化に対する抑制作用が認められた。また、血管透過性に關与する細胞接着分子に対する作用として、VEGF による VE-cadherin の発現低下を抑制した。

## 3. 健常な成人男女におけるクロセチンの薬物動態

ヒトにおけるクロセチンの吸収を調べるため、成人ボランティアを対象に、単回経口投与後のクロセチン血中動態について検討した。クロセチンは、投与後、速やかに吸収され、約 4 時間で最高血中濃度に達し、用量依存性を示した。最高血中濃度に達した後、徐々に血中濃度は減少し、投与 24 時間後では、検出限界に近い濃度となり、速やかに血漿中から消失した。

## 4. クロセチンの眼精疲労改善作用

眼機能障害の一つである眼精疲労に対するクロセチンの作用を、医師の診断により眼精疲労と診断された成人ボランティアを対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験により検討した。眼精疲労時には、調節機能異常が生じることから、毛様体の活動状態を反映した指標である調節微動高周波成分の出現頻度 (high frequency component ; HFC) を測定することで評価した。4 週間のクロセチン摂取により、ディスプレイを使用した作業により視覚に負荷をかける VDT (visual display terminal) 負荷後の安静休息後の HFC 値が減少した。また、自覚アンケートにおいて、眠りの深さが摂取後に改善した。

以上、本研究はクロセチンの眼機能障害に対する薬理学的作用について細胞、動物およびヒトを用いて明らかにした。クロセチンは、光誘発による視機能障害を抑制し、網膜を保護する作用を示した。また、異常な血管新生を抑制することを明らかにした。このことから、クロセチンは、加齢黄斑変性症の予防ならびに進展抑制に寄与する可能性が示唆された。また、クロセチンは、ヒトにおいて経口摂取後に速やかに吸収され、毛様体の緊張を緩和し、眼精疲労を改善する可能性が示唆された。

### 【略語】

HFC : high frequency component  
VEGF : vascular endothelial growth factor  
VDT : visual display terminal

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、クチナシ果実に含まれる色素成分クロセチンの眼機能障害に対する薬理作用を検討した成績をまとめたものである。はじめに、電子スピン共鳴法を用い、クロセチンがヒドロキシラジカルを直接的に消去すること、また、過酸化水素による網膜神経節細胞の細胞死を抑制し、カスパーゼ活性化抑制に関わる可能性があることを示した。さらに、マウス光障害モデルの網膜外顆粒層の萎縮および視機能障害を経口投与によって抑制することを明らかにした。つぎに、vascular endothelial growth factor (VEGF) による血管内皮細胞の管腔形成を抑制すること、細胞遊走および p38 の活性化を抑制することを明らかにした。さらに、VEGF による VE-cadherin の発現低下を抑制することを示した。また、ヒトにおける消化管吸収の動態を検討し、経口投与後、速やかに吸収されて約 4 時間で最高血中濃度に達し、以後、速やかに血中から消失することを示した。さらに、成人ボランティアを対象にした試験を実施し、クロセチンが眼精疲労を改善する可能性を有すること、睡眠を改善することを示した。以上の成績は、クロセチンが加齢黄斑変性症の予防ならびに進展抑制に有用であること、眼精疲労改善効果を示す可能性があることを示唆するものであり、臨床応用も期待できるため、博士 (薬学) 論文として価値あるものと認める。