

氏 名	佐藤 祐太郎
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第 7260 号
学位授与の日付	令和 7 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	ビルベリー果実に含まれる抗歯周病原細菌物質の同定ならびに歯周病原細菌 <i>Porphyromonas gingivalis</i> から単離した生理活性物質に関する研究
論文審査委員	好光 健彦 教授 須藤 雄気 教授 高杉 展正 准教授

学位論文内容の要旨

本研究では第一に歯周病予防・治療薬の開発を目指して、天然物由来の生物活性物質を獲得することを目標とした。歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* に着目し、ビルベリーの果実抽出物に認められた抗 *P. gingivalis* 活性の本体である化合物が ursolic acid であると同定した。次いで ursolic acid の抗 *P. gingivalis* 活性に注目し、ursolic acid を基軸として *P. gingivalis* に対する抗菌活性を有する関連化合物を探索した。この探索を通して、構造活性相関に関する知見を得た。

一方で、治療薬への応用を目指して作用機序の解明を試みたが、ursolic acid の分子標的を探索するに当たり、*P. gingivalis* の代謝機構が十分に解明されていない問題に直面した。このため、ursolic acid の抗 *P. gingivalis* 活性に影響を及ぼす *P. gingivalis* の代謝産物を探索することとした。その結果、ursolic acid の抗 *P. gingivalis* 活性が、*P. gingivalis* が生産するジアシルグリセロールである化合物 X 存在下で、阻害されることがわかった。このことから ursolic acid の抗 *P. gingivalis* 活性は脂質に関わることが示唆された。

また、*P. gingivalis* の代謝産物を探索する過程で、*P. gingivalis* が生産する脂肪酸である化合物 Y が *P. gingivalis* 自身に抗菌活性を示すことが明らかになった。化合物 Y が *Lysobacter* 属のクオラムセンシング因子であることに照らし合わせると、*P. gingivalis* において化合物 Y がどのような作用を持つかは解明する必要があるものの、クオラムセンシングを利用した新しいタイプの歯周病治療薬の開発の可能性がこの発見には秘められている。

本研究は、歯周病予防・治療薬開発を目指した天然化合物探索に端を発した研究であるが、構造活性相関に関する知見および化合物 X や化合物 Y の発見を通して、*P. gingivalis* の脂質代謝研究や生理機構の解明に資する新知見を提供した。

論文審査結果の要旨

本論文は、ビルベリー果実に含まれる抗菌周病原細菌物質の同定ならびに歯周病原細菌 *P. gingivalis* から単離された生理活性物質に関する知見を論じたものであり、その内容には一定の新規性と進歩性が認められる。すなわち、本研究では、ビルベリー果実の抽出物に含まれる抗菌周病原細菌物質の活性本体が ursolic acid (UA) であることが明らかにされ、且つ、類似の化学構造を有する五環性トリテルペン (PCT) を対象とする構造活性相関研究によって、活性発現には 5 つの 6 員環が縮環したウルサン型・オレアナン型分子構造の存在が重要であることが示されている。こうした知見は、今後、歯周病予防・治療薬の開発に不可欠な分子レベルでの物質の理解に貢献しうるものである。また、UA の同定に加え、*P. gingivalis* 自身が代謝産物として産生する 13-methyltetradecanoic acid (13-MTD) が抗 *P. gingivalis* 活性を示すこと、ならびに同代謝産物の 1,3-di(13-methyltetradecanoyl)glycerol (DiMTDG) が UA の活性を阻害することを示唆する結果を得ている。UA、13-MTD、DiMTDG、それぞれの分子標的や活性発現機構の解明には至っておらず、また、13-MTD および DiMTDG については標品での検討も必要であるなど、やや不完全な点もあるが、得られた知見は、*P. gingivalis* の脂質代謝や生理機構の関連研究の進展に資するものであり、学術的にも一定程度の意義を有する。また、本文および口頭試問では、客観性を担保する実験データを踏まえた論理的議論も十分になされているものと判断した。以上、博士論文としての質と量を備え、評価基準を満たしていることから、当該論文を本研究科の博士学位論文としてふさわしいものと認める。