OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Eurycomanone from Eurycoma longifolia Jack upregulates neurotrophin-3 gene expression in retinal Müller cells in vitro
Author(s)	坂井, 友美
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105561
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　坂井　友美（戸籍姓：上野）　）	
論文題名	Eurycomanone from *Eurycoma longifolia* Jack upregulates neurotrophin-3 gene expression in retinal Müller cells *in vitro*（トンカットアリ根抽出物由来ユーリコマノンは網膜ミュラー細胞におけるニューロトロフィン３の発現を促進する）

論文内容の要旨

【背景】 網膜の視覚機能は光受容体細胞によって担われているが、その変性は視力喪失や網膜疾患の主要な原因となる。網膜のミュラーグリア細胞は、光受容体への構造的・栄養的支持を担っており、特にニューロトロフィン-3（Neurotrophin-3, NT3）は、光損傷や低酸素刺激から光受容体を保護する上で重要な役割を果たすことが報告されている 。光受容体変性に対する根本的な治療法が限られる現状において、食品素材による非侵襲的な神経保護的アプローチは、予防の観点から重要と考えられる。

【目的】 本研究では、食品素材による内因性NT3の発現増強を介した新規の網膜の神経保護戦略を検討した。まず、約4,000種の食品素材（天然物・植物抽出物）ライブラリーを用いた*in vitro*スクリーニングにより、ラット初代網膜ミュラー細胞においてNT3発現増強作用を有する素材の探索を行った。次に、抽出物中の活性成分の同定を試みるとともに、その発現増強作用の特性を検証することで、網膜における神経保護を目的とした食品素材の基礎的知見を得ることを目指した。

【方法】NT3発現増強作用を検証する*in vitro*の評価系（１次スクリーニング系）として、ラット網膜ミュラー細胞の初代培養系を用いた。食品素材ライブラリーの各素材を植物抽出物は30μg/mL、化合物は10 μMでミュラー細胞に添加しNT3の遺伝子発現量をRealtime PCR法で測定し、NT3発現増強活性として比較した。1次スクリーニングで強い活性を示した植物抽出物について、NT3発現の再現性および濃度依存性を検証した後、活性を指標とした分画精製を行い、質量分析（LC-MS）および核磁気共鳴（NMR）解析により活性本体を同定した。

【結果】1次スクリーニングにより、トンカットアリ（*Eurycoma longifolia*）の根熱水抽出物にNT3発現増強作用を見出した。活性本体の単離・同定の結果、主要な活性成分はクアシノイド化合物のユーリコマノン（Eurycomanone）であることが示された。ユーリコマノン標準品（純品）は濃度依存的にNT3の遺伝子発現を増強した一方、類縁化合物のクアシンには同活性が認められなかった。

【考察】トンカットアリは東南アジア原産の薬用植物であり、根の熱水抽出物は抗ストレス、抗肥満、抗がんなど多様な生理活性を有し、豊富な食経験を有する。NT3発現増強作用の活性本体として同定されたユーリコマノンはトンカットアリに特徴的に含有される化合物で、品質指標としても用いられている。トンカットアリ抽出物およびユーリコマノンのいずれにおいても感覚器や神経栄養因子への作用はこれまでに報告されておらず、本研究が新規の知見である（特開2021-042198）。一方で、同じクアシノイドの基本骨格をもつ クアシン（Quassin）には活性が認められなかったことから、ユーリコマノン固有の化学構造が作用発揮に重要である可能性が考えられた。感覚器障害に対する神経栄養因子（NT3やBDNF）を用いた治療戦略は、その広範な神経保護効果から期待される方法であるが、これらのタンパク製剤を臨床応用するにあたっては、血中半減期が極めて短い（NT3：1.28分、BDNF：0.92分）という薬物動態上の課題が存在する。さらに、遺伝子治療や眼球内への直接投与といった手法は、高い侵襲性を伴うことが実用化への障壁となっている。これに対し、本研究で提示した「食品素材の経口摂取により、標的組織における内因性の神経栄養因子発現を高める」というアプローチは、安全かつ低侵襲であり、持続可能な予防的手法として優位性があると考えられる。

【結論】トンカットアリ根抽出物およびその主要成分であるユーリコマノンが網膜ミュラー細胞において内因性のNT3遺伝子発現を増強することを見出した。トンカットアリ根抽出物は、その安全性に関する知見を含めて、眼の健康維持に寄与する食品素材である可能性が示された。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　坂井友美（戸籍姓：上野）　）

	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主査	教　授	片山　泰一
副査	教　授	横山　茂
副査	准教授	藤田　慶大

論文審査の結果の要旨

申請者は、加齢性難聴の治療を目指す中で、蝸牛神経における支持細胞が産生する Neurotrophin 3（NT3）が内耳リボンシナプスの機能と維持に寄与するという先行研究から本論文では、代替感覚器由来細胞として網膜ミュラー細胞を用い、網膜視細胞の保護に重要な役割を果たす神経栄養因子Neurotrophin-3（NT3）に着目し、東南アジア原産の薬用植物Eurycoma longifolia根抽出物が、網膜Müller細胞におけるNT3遺伝子発現を増強すること、その活性成分をin vitro実験系により明らかにした研究である。

本研究では、複数の植物抽出物を用いたスクリーニングによりEurycoma longifoliaに有意なNT3発現増強作用を見出し、さらにバイオアッセイガイド下分画および精製を段階的に行うことで、活性本体としてquassinoidの一種であるeurycomanoneを同定した。質量分析および核磁気共鳴分析によりその化学構造を厳密に同定するとともに、精製化合物がMüller細胞において用量依存的にNT3 mRNA発現を増加させることを示した点は高く評価される。加えて、類似骨格を有するquassinには同様の作用が認められなかったことから、構造特異的な生理活性の存在を示唆している。

本研究は、Eurycoma longifoliaおよびその主要成分が網膜由来グリア細胞の神経栄養因子発現制御に関与することを初めて示したものであり、眼疾患のみならず聴覚他の感覚器に対する新たな神経保護戦略、ASD等小児から始まる感覚異常をきたす神経発達症の困り感軽減、さらには経口摂取可能な機能性素材としての応用可能性を提示する点で学術的・応用的意義が大きい。以上より、本論文は博士（小児発達学）の学位に値するものと認める。