

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲 第 号	氏 名	藤 卷 貴 宏
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学教授	農学博士 井本 正哉
	副査	慶應義塾大学教授	工学博士 佐藤 智典
		慶應義塾大学准教授	理学博士 宮本 憲二
		慶應義塾大学准教授	博士(理学) 末永 聖武
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士(理学)、修士(理学)藤巻貴宏君提出の学位請求論文は、「Chemistry and biology of pharmacological active compounds from natural products (天然物由来薬理活性物質の化学および生物学研究)」と題し、全4章から成っている。</p> <p>天然物は多様な構造と機能を持つ化合物を多く含むため、現在でも創薬開発プロセス及び疾患メカニズム解析において重要な役割を担っている。本論文では、薬剤耐性が深刻化している「前立腺がん」及び治療法が対症療法に留まっている「パーキンソン病(PD)」に対して、それぞれ放線菌二次代謝産物及び漢方薬から治療薬シードを探索し、有効なシード化合物を取得した。</p> <p>第1章は序論であり、本研究の礎となる天然物創薬の現状、前立腺がん治療及びPD治療の現状と問題点を概説している。</p> <p>第2章では、放線菌 MK756-CF1 株が生産する新規アンドロゲンアンタゴニスト arabilin の単離精製、構造解析、生物活性評価を行っている。前立腺がんはアンドロゲン受容体(AR)にアンドロゲンが結合することで悪性化するため、その結合を阻害するアンドロゲンアンタゴニストが治療薬と有効である。そこで、著者は、^{[3]H}標識したアンドロゲン(DHT)とリコンビナントARを用いた <i>in vitro</i> binding assay により、放線菌 MK756-CF1 株の培養液より新規アンドロゲンアンタゴニスト arabilin を取得した。また、arabilin は既存のアンドロゲンアンタゴニスト製剤であるフルタミドよりも強くアンドロゲンとARとの結合を阻害した。次に、この結合阻害が細胞レベルでもアンタゴニスト活性を示すかを検証した。DHT 依存的前立腺がん LNCaP 細胞において、arabilin は DHT 依存的に発現上昇する前立腺がん遺伝子マーカーである PSA mRNA の発現を減少させた。さらに arabilin は LNCaP 細胞において、DHT 依存的な増殖を阻害する一方で、DHT 非依存的に増殖する前立腺がん PC3 細胞の増殖には影響を与えなかったことから、arabilin がアンドロゲンアンタゴニスト活性により抗がん活性を示すことを明らかにした。さらに arabilin が既存のアンドロゲンアンタゴニスト製剤とは異なるケミカルスペースを有していることから、arabilin は新たな前立腺がん治療シード化合物としての可能性が示唆された。</p> <p>第3章では、漢方薬由来パーキンソン病治療薬シード化合物 licopyranocoumarin(LPC)、glycyrrurol(GCR)の同定、及び薬理活性評価を試みた。著者は、神経様細胞であるPC12D細胞において、神経毒であるMPP⁺もしくはrotenoneが誘導する細胞死をキャンセルする新たなパーキンソン病治療薬シードを128種類の漢方薬から探索した。その結果、「調胃承気湯」および「大黃甘草湯」という2種類の漢方薬に神経保護作用があることを見いだした。さらにこれら2つの漢方薬に共通に含まれる生薬成分である甘草より活性主成分としてLPC及びGCRを取得した。次にLPCとGCRの薬理活性評価を行った。LPC及びGCRはMPP⁺が誘導するROS産生を抑制することで、下流のJNKの活性化、ミトコンドリア膜電位の消失、そして細胞死を抑制することを見いだした。よって、今回取得した神経保護効果を示す漢方薬及び漢方薬由来化合物は新たな治療薬シードとしてだけでなくPD発症メカニズム解析のツールとしての可能性が示唆された。</p> <p>第4章では総括として、前立腺がん治療薬研究とPD治療薬研究の展望を記した。</p> <p>本論文の成果は、新たな疾患治療薬シードとなり得る化合物を見いだしただけでなく、天然物創薬の有用性を示したことにまで及ぶ。これらは今後の前立腺がん及びPD治療薬研究に貢献し、寄与するところが少なくない。よって、本論文の著者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。</p>			
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学(英語)についても十分な学力を有することを確認した。		