

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	黄 穎
論文審査担当者：			
	主査	慶應義塾大学教授	博士（理学） 宮本 憲二
	副査	慶應義塾大学教授	農学博士 井本 正哉
		慶應義塾大学教授	博士（理学） 藤本 ゆかり
		慶應義塾大学教授	博士（工学） 清水 史郎
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士（理学）、修士（理学）黄穎君提出の学位請求論文は「牡丹皮に由来する細胞増殖抑制物質の探索および作用機序の検討」と題し、概要、序論、本論、総括、実験項より構成されている。</p> <p>生物の生産する二次代謝産物は、昔から医薬品として利用されてきた。特に、植物からは多くの化合物が発見され、その中から抗がん剤として開発されたものも多い。一方で現在用いられている抗がん剤は、がん細胞だけではなく正常細胞に対しても強い毒性を示すため、患者に重篤な副作用を引き起こす問題点がある。そこで著者は、副作用の少ない抗がん剤の探索を目的として、漢方生薬から細胞毒性の少ない細胞増殖抑制物質の探索とその作用機序の解明を行った。</p> <p>序論では、現在用いられている抗がん剤の現状・問題点や、漢方生薬に由来する抗がん剤を紹介している。最後に本研究の目的について述べている。</p> <p>本論の第一章では、漢方生薬から細胞増殖抑制物質のスクリーニングおよび活性物質の単離と構造決定について述べている。著者はがん細胞を用いたスクリーニング系を構築し、目的とする活性物質を持つ可能性が高いと期待できる 90 種の薬用植物について活性を測定した。その結果、19 種の粗抽出物に細胞増殖抑制活性を見いだした。次にこれら 19 種の生薬について、細胞毒性と細胞増殖抑制活性の比を指標に評価した結果、牡丹皮の粗抽出物が最も高い値を示した。そこで、牡丹皮（2 kg）の粗抽出物から各種カラムクロマトグラフィーにより精製を行い、Paeoniflorigenone（以下 PFG）を活性物質として単離・同定することに成功した。</p> <p>本論の第二章では、第一章で見いだした PFG の活性評価について述べている。3 種類のがん細胞（HL60、HeLa、Jurkat）と 2 種類の正常細胞（TIG-1、3T3-L1）を用いて PFG の増殖抑制活性を評価した。その結果、PFG は全ての細胞株に対して細胞増殖抑制活性を示した。一方で、がん細胞のみに対してカスパーゼ 3 依存的なアポトーシスを誘導することを見いだした。さらに、がん研究会がん化学療法センターのヒトがん細胞パネルスクリーニングの結果により、ヒト卵巣がん細胞 SK-OV-3 やヒト前立腺がん細胞 PU-145 などに対し顕著な有効性を示すことがわかった。また、PFG 処理されたがん細胞の薬剤感受性プロファイルをデータベース上の 100 種類以上の薬剤と比較したところ、類似性が低いことから PFG が新規作用機序を持つことが示唆された。また一方で、数種類の PFG 誘導体の合成を行い、アセタールを含むケージ状の構造やカルボニル基が活性に不可欠であることを明らかとした。</p> <p>本論の第三章では、PFG による細胞増殖抑制のメカニズムについて検討している。正常細胞とがん細胞において、PFG 処理による細胞形態、細胞周期停止、細胞老化誘導、DNA 二本鎖切断効果および活性酸素産生などを評価している。その結果、1) PFG は正常細胞に対して早期老化を誘導することで細胞増殖を抑制すること、2) PFG はがん細胞の細胞分裂を阻害することでアポトーシスを誘導すること、3) PFG は細胞 DNA 損傷を引き起こすが活性酸素の過剰産生ではないこと、4) PFG は活性酸素消去能を持つこと、などを明らかとした。</p> <p>総括では、本論文の結果をまとめて結論を述べている。</p> <p>以上本論文は、牡丹皮から単離・構造決定に成功した PFG が、新規の抗腫瘍作用機序を持つニューリードである可能性を示唆しており、新しい骨格とメカニズムを持つ抗がん剤の開発研究に寄与することが少なくない。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会で試問を行い、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。		