

学位論文 博士（理学）

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

2019 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

黄 穎

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	黄 穎
主 論 文 題 名： 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				
要旨				
<p>生物の二次代謝産物は、昔から医薬品として重宝されてきた。特に、植物から多くの抗がん物質が発見され、抗がん剤として開発され臨床へ応用された。しかし、現行の抗がん剤は細胞毒性が強いため、がん細胞だけではなく正常細胞も殺すので、患者にとって重篤な副作用を引き起こす。著者は、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研究を進めてきた。</p> <p>本論の第一章では、漢方生薬における活性物質のスクリーニングおよび Paeoniflorigenone(以下 PFG)の単離と構造決定について述べる。がん細胞を用いたスクリーニング系を構築し、90種の薬用植物について検討した結果、19種の粗抽出物にやや強い細胞増殖抑制活性を確認した。19種の生薬の粗抽出物を用いて細胞毒性を測定して、細胞毒性 IC₅₀ と細胞増殖抑制 IC₅₀ の比を指標に活性を評価した結果、牡丹皮の抽出物が最も強い活性を示した。そして、牡丹皮の抽出物からボタン科植物特有成分である PFG を活性物質として単離・同定できた。</p> <p>本論の第二章では、PFG の抗腫瘍活性評価について述べる。3種類のがん細胞と2種類の正常細胞を用いて PFG の増殖抑制活性を評価した結果、PFG は全ての細胞株に対して細胞増殖抑制活性を示した。また、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した。さらに、ヒトがん細胞パネルスクリーニングの結果により有効濃度はやや高いが、特定のがん種またはいくつかのがん細胞株に対し顕著な有効性が見られた。また、PFG は低酸素誘導因子 HIF を誘導した。COMPARE プログラムにより、PFG の Finger Print をデータベース中の既存の抗がん剤全てと比較した結果、似た Finger Print のものがないため、PFG が新規作用機序を持つことが示唆された。次に、PFG の構造活性相関を調べた結果、ケージ構造を崩れると抗腫瘍活性が失うことと、ケトン基が還元されると活性が大幅に減少することが明らかになった。</p> <p>本論の第三章では、PFG の細胞増殖抑制機序について述べる。正常細胞とがん細胞において、PFG 処理による細胞形態の肥大扁平化を糸口として、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の活性を評価した。その結果、1. PFG は正常細胞が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 損傷を引き起こしたが、その原因は PFG による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が判明した。これらの結果から、PFG の細胞増殖抑制メカニズムについて仮説を立てた。</p> <p>本研究で得られた知見は、PFG は新規の抗腫瘍作用機序を持つニューリードであることを示唆した。将来、がん細胞分裂阻害機構および正常細胞早期老化機構の解明の重要な基盤になるものと期待される。</p>				

