


論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲 乙	氏 名	陳 摯	
学 位 論 文 名	Molecular Mechanism of Matrine From <i>Sophora alopecuroides</i> in the Reversing Effect of Multi-Anticancer Drug Resistance in K562/ADR Cells		
学位論文審査委員	主 査 副 査 副 査	磯 部 威 鈴 宮 淳 司 中 山 健 太 郎	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>マトリンは生薬である <i>Sophora alopecuroides</i> の主要な薬理活性物質であり、中国においてはマトリンを含有する注射剤「Compound Kushen Injection」が化学療法薬との併用で悪性腫瘍治療薬として臨床使用されている。これまでの研究から多剤耐性がん細胞に対してマトリンが抗悪性腫瘍薬の作用を増強するという報告がなされているが、その作用機序は明らかにされていない。そこで申請者はヒト慢性骨髄性白血病由来の K562 がドキシソルピシンに対して高度の耐性を有し、多剤耐性がん細胞となった K562/ADR 細胞を用いて、多剤排出タンパクであり薬剤耐性に関連する ATP-binding cassette(ABC)トランスポーターならびにアポトーシス関連タンパクの発現や機能に対するマトリンの影響を検討した。その結果、マトリンはそれ自体が細胞毒性を示さない濃度でも K562/ADR 細胞に対する複数の抗悪性腫瘍薬の IC50 を低下させ、がん細胞の薬剤耐性を減弱させることを見いだした。マトリンは ABC トランスポーターのうち ABCB1 の mRNA およびタンパク発現量を低下させるとともにトランスポーターの機能も抑制したことから、マトリンによる薬剤耐性減弱作用には ABCB1 の発現抑制が関与していることが示唆された。さらにマトリンが K562/ADR 細胞において発現低下しているアポトーシス誘導タンパク caspase-3 および caspase-9 の発現を亢進させること、これらに対する抑制因子である Bcl-xL および survivin の発現を低下させることを見いだした。ABCB1 および Bcl-xL, survivin の発現はともに NF-kappaB によって調節されており、そのリン酸化がマトリンによって抑制されることも明らかにした。以上の知見はマトリンによる抗悪性腫瘍薬の増強作用が、耐性がん細胞における多剤排出トランスポーター ABCB1 の発現および機能低下、アポトーシス誘導タンパク機能の再活性化によるものであることを示しており、マトリンがこれらの制御因子である NF-kappaB を阻害することによって生じていることが明らかになった。本研究は、マトリンの多剤耐性がん細胞への作用機序を解明し今後の臨床応用に有益な知見を与えるものであり、学位授与に値すると判断する。</p> <p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p> <p>申請者は薬剤耐性細胞を用いた耐性機構の解明を行い、既に中国では抗がん薬として使用可能なアルカロイドであるマトリンによる抗がん薬耐性克服の可能性を示した。関連知識は豊富で最終試験における質疑応答も的確であり、学位授与に値すると判断した。(主査: 磯部 威)</p> <p>申請者は、中国で使用されている抗がん薬マトリンによるがん細胞の多剤耐性減弱作用を明らかにし、マトリンによる抗がん薬に対する多剤耐性の克服の可能性を示唆した。本研究は臨床的にも重要な研究であり、関連知識も豊富であり、学位に値すると判断した。(副査: 鈴宮 淳司)</p> <p>申請者は植物由来アルカロイドであるマトリンの抗腫瘍作用を、抗がん剤排機能抑制、アポトーシス誘導の 2 点にしぼり明確に示した。本研究は、本剤が臨床応用されていくなかで、大変重要な情報となると想定される。また、質疑応答も明確であり、学位授与に値すると判断した。(副査: 中山健太郎)</p>			

(備考) 要旨は、それぞれ400字以内とする。