

菊川 佳敬 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

抗骨髄腫作用を持つ二種類の天然化合物とその作用機序

(Identification of two natural compounds showing anti-myeloma effects and analysis of their mechanisms of anti-myeloma effects)

近年、我が国でも人口の高齢化にともない多発性骨髄腫による死亡数および粗死亡率は上昇している。種々の治療法の開発により、全生存期間は延長しているが、いまだにその成績は満足できるものではない。申請者らは、天然由来化合物(セファランチン、ヘスペレチン)の服用により軽快した多発性骨髄腫及び多発性骨髄腫の前がん状態であるMGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)の症例を経験した。そこで、本研究では、これらの天然由来化合物の抗腫瘍効果の確認とその作用機序の解析を行った。

申請者は、患者由来骨髄腫細胞と骨髄腫細胞株を用いてセファランチンおよびヘスペレチンの効果を確認した。その結果、セファランチンとヘスペレチンはともに患者由来骨髄腫細胞および骨髄腫細胞株の増殖を抑えることがWST-8アッセイにより示された。また、その細胞死はアポトーシスであることが形態観察およびAnnexin-V/PI染色により示唆された。両物質ともにカスパーゼ3を活性化することが認められた。セファランチンでは活性酸素種の発生とミトコンドリアからの Bax の放出に引き続くアポトーシスが確認されたが、細胞によっては、アポトーシスではなくサイクリン D1 およびサイクリン依存性キナーゼ 6 の減少とそのインヒビターである p15、p21 が増加し細胞周期停止を起こすことが示された。ヘスペレチンはミトコンドリア膜電位変化を誘導しカスパーゼ依存性の細胞死を来すと同時にカスパーゼ非依存的な Apoptosis Inducing Factor (AIF)を介する細胞死も誘導することが認められた。以上の結果から、セファランチンとヘスペレチンが複数の作用機序により骨髄腫細胞に対して抗腫瘍効果を発揮することが判明した。これらの化合物から更に有効な化合物を得ることにより、難治性疾患である多発性骨髄腫の新たな治療薬開発に繋がる可能性が示唆された。

審査では、1)薬剤の効果を免疫グロブリン量のみで評価することの是非について、2)薬剤耐性の生じる機序について、3)活性酸素種産生のメカニズムについて、4)骨髄腫細胞におけるミトコンドリア活性について、5)選択毒性のある理由、6)セファランチンとヘスペレチンの構造と活性の相関について、などについての質疑がなされ、申請者よりの確かな回答がなされた。

本研究は、二種類の天然由来化合物(セファランチン、ヘスペレチン)の抗骨髄腫効果と作用機序を示したものである。本研究の成果は、多発性骨髄腫の病因解明と新規治療法開発に貢献するものであり、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 予防開発学担当教授

岡田 誠治

審査結果

学位申請者名：菊川 佳敬

専攻分野：血液内科学

学位論文名：抗骨髄腫作用を持つ二種類の天然化合物とその作用機序
(Identification of two natural compounds showing anti-myeloma effects
and analysis of their mechanisms of anti-myeloma effects)

指導教員名：満屋 裕明 教授

判定結果：

可 不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可 不可

平成 22年 2月 4日

審査委員長 予防開発学担当教授

岡田誠治

審査委員 幹細胞誘導学担当教授

江良 扶実

審査委員 微生物学担当教授

赤池 孝章

審査委員 生体機能分子合成学担当教授(薬学教育部)

大塚 雅巳