

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 学 術 )	氏名	AMER ALI ABDELHAFEEZ MOHAMED
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Pharmacological studies on the anti-cancer effect of <i>Perilla frutescens</i> -derived methoxyflavanone, and its application to a combination therapy with tyrosine kinase inhibitors ( <i>Perilla frutescens</i> 由来メトキシフラバノンの抗癌作用に関する薬理学的研究およびそのチロシンキナーゼ阻害剤併用療法への応用)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	河 本 正 次	
審査委員	教 授	黒 田 章 夫	
審査委員	教 授	秋 庸 裕	
〔論文審査の要旨〕			
<p>癌は我が国の死因第一位であるばかりでなく世界的にも罹患者数が増加し続けており、その抜本的な治療及び予防技術を確認することは極めて重要である。本疾患に対する主要な治療選択肢は抗癌剤による化学療法であるが、現行薬では副作用のリスクや薬剤に対する感受性の低下などが大きな問題となっている。それゆえ、より安全でかつ効果的な抗癌剤を創製することが癌治療における喫緊の課題となっている。こうした中、フラボノイド等のフィトケミカルによる癌の予防及び治療にも注目が集まりつつある。シソ (<i>Perilla frutescens</i>) は伝統的な和食素材としてなじみ深い食用植物であるほか、抗炎症作用や抗癌作用も有する機能性食品素材である。最近、本食品素材の抗炎症作用を規定する新規のメトキシフラバノン誘導体 (<i>Perilla</i>-derived methoxyflavanone, PDMF) が単離・同定されると共に、本分子が癌細胞の増殖に重要なキナーゼ (Akt) を直接抑制することが明らかにされた。そこで本研究では、PDMF の抗癌作用ならびにその薬理学的作用機序を検討すると共に、本分子と抗癌性チロシンキナーゼ阻害剤との併用療法の有用性を検証することを目的とした。本論文では、第一章において本研究の背景と目的が示され、第二章及び第三章においては PDMF の抗癌作用及び現行抗癌剤との併用療法の有効性に関する研究成果が記載されている。また第四章では、本研究の総括と今後の展望が述べられている。</p> <p>第二章では、PDMF のヒト肺腺癌細胞株 A549 に対する抗癌作用の有無の検証、ならびにその作用機序の解明に関する検討が実施されている。ここで著者は、PDMF が A549 細胞の増殖を著明に抑制すると共に生存率の低下をもたらすこと、これらの抗癌作用が G<sub>2</sub>/M 期における細胞周期の停止とアポトーシスの誘導によること、更には、PDMF による当該細胞周期停止とアポトーシス誘導がいずれも癌抑制遺伝子 p53 を介して発揮されていることを実証している。以上の実験結果から著者は、PDMF が p53 を薬理学的作用点とする新規かつ有</p>			

用な抗癌性フラボノイドとして機能しうると主張している。

第三章では、PDMF と抗癌性チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) との併用による抗癌療法の有用性が検証されている。本章にて著者はまず、PDMF が TKI との共刺激下において A549 細胞の増殖を相乗的かつ著明に抑制することを見いだしている。続いて著者は、PDMF と TKI (ニロチニブ) との併用による抗癌作用の増強が細胞周期停止の亢進によるものであることを明らかにすると共に、当該作用増強が PDMF の作用濃度に応じて G<sub>2</sub>/M 期停止 (低濃度域)、ならびに G<sub>1</sub> 期停止 (高濃度域) からなる二相性の細胞周期停止が引き起こされるためであることを示している。また著者は PDMF の当該作用機構として、その低濃度域では G<sub>2</sub>/M 期細胞周期チェックポイント分子 (cyclin B1/CDK1) を負に制御する一方、高濃度域ではサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 (p21<sup>Cip1/Waf1</sup>) の発現を誘導することを示している。更に著者は、PDMF とニロチニブの併用が生体内においても A549 細胞の造腫瘍性を著しく減退させることをヌードマウスにおける異種移植モデルを用いて実証している。以上の結果から著者は、PDMF と TKI との併用療法が癌に対する新規の化学療法として有用であると提唱している。

本研究では、*P. frutescens* 由来新規フラバノン誘導体 PDMF が p53 癌抑制遺伝子を分子標的とする新たな抗癌性フィトケミカルであることを明らかにすると共に、本分子が現行抗癌剤との併用による化学療法技術の開発にも有用であることを示した。一連の成果は、癌の新たな治療及び予防技術の開発に対しても極めて有益なる指針を与えるものと期待される。よって、本論文の著者は、博士 (学術) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。

備考 審査の要旨は、1,500 字程度とする。