【215】

氏　名（本籍）	ソニンヒシグ ツォルモン（モンゴル）
学位の種類	博　　士（農　　学）
学位記番号	博　甲　第　5736　号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	**Study of Phytochemicals as Potential Inducers of Leukemia Cell Differentiation and Their Molecular Mechanisms** （植物成分による白血病細胞分化誘導とそのメカニズムに関する研究）

主　　査	筑波大学教授	博士（農学）	礒　田　博　子
副　　査	筑波大学教授	Ph. D.（家畜生理学）	田　島　敦　史
副　　査	筑波大学教授	工学博士	中　嶋　光　敏
副　　査	筑波大学准教授（連携大学院）	博士（農学）	渡　辺　　純

論文の内容の要旨

今日、化学療法は白血病のがん治療において主要な方法の一つである。しかし、化学療法剤による正常細胞への細胞毒性や多剤薬物耐性に対する課題はまだ残っており、白血病に対する化学療法の発展は限られている。白血病細胞の特徴としては初期段階での発達停止により、成熟細胞への分化阻害が誘導される。悪性腫瘍治療において、がん細胞の分化誘導およびアポトーシス誘導は、抗がん剤による細胞死滅法と比べ緩和的方法である。これまでがん細胞の分化誘導およびアポトーシス誘導による治療法に関しては様々な効果が報告されているが、長期間投与での薬剤耐性の問題は未だに解決されていない。

本申請論文では白血病分化誘導療法に対する植物成分開発の可能性、さらにその作用メカニズムについて検討した。具体的には、新規植物成分および、これまでに抗がん作用が報告されている植物成分など数種類の植物成分における分化誘導活性の探索を行い、白血病細胞の分化誘導活性を誘導する可能性について論じた。

まず、インドール酢酸類縁体である Compound 1 は、ヒト急性前骨髄性白血病細胞である HL60 細胞においては好中球への分化誘導活性を示したが、その他の細胞においては分化誘導活性を示さず細胞特異性があることを見出した。分化誘導の過程において、細胞周期の G_0G_1 期が増大すること、好中球分化マーカーである CD11b の発現を確認した。

次に、オリーブやパセリ、タマネギに多く含まれる Apigenin-glucoside がヒト慢性白血病細胞である K562 細胞に対する赤血球細胞分化誘導活性を有することを明らかにした。悪性度が高い白血病細胞の赤血球分化誘導活性を有することから Apigenin-glucoside は白血病分化誘導剤として非常に有用であることが示唆された。細胞の分化誘導過程における Apigenin-glucoside の作用メカニズム解明により、造血幹細胞の分化誘導への関連が報告された Chk1 および Chk2 の遅発性活性化により、これらタンパク質は赤血球分化誘導を引き起こすのではなく赤血球分化誘導の過程に関連していることを見出した。分化過程を開始する赤血球転写因子 GATA-1 のような制御因子の局在を核内へ移行する RanBP1 タンパク質の発現抑制が関与していること

を明らかにした。また、細胞膜結合タンパク質PI3Kの下流分子であるAktの不活性化により、AktがApigenin- glucosideによる分化誘導過程を開始することを見出した。

最後に、伝承的モンゴル薬草からの白血病細胞分化誘導活性の探索を行い、*Stellera.chamaejasme*抽出物における白血病細胞分化誘導活性を明らかにした。この植物における抗がん作用は多数報告されているが、細胞分化誘導作用については本研究で明らかとなった新たな知見である。さらに*S.chamaejasme*抽出物による分化誘導に関する薬理作用はApigenin-glucosideによる作用とは全く異なるものであり、オートファジーを伴う特徴的な分化誘導活性であることも見出した。

本申請論文は、植物成分の薬物動態的可能性およびそのメカニズムの解析を行ったものであり、これらの植物由来化合物について臨床薬剤としての可能性を発展させるのみだけでなく、副作用の少ない効果的な新薬の開発に繋がる研究として期待される。さらに、新規化合物を発見し、合成する費用に比べて植物成分を単離・生成する費用は廉価であることから、本研究は経済的な側面から医薬品等のマテリアル開発にも多大な貢献を与えるものと期待される。

審査の結果の要旨

本申請論文は、数種類の植物成分によるヒト白血病細胞の分化誘導活性の探索を行い、インドール酢酸類縁体・Apigenin-glucoside・伝承的モンゴル薬草成分の各成分による分化誘導活性の特性、転写因子などの情報伝達系解析による作用メカニズム解明を行ったものである。特に、Apigenin配糖体のヒト造血幹細胞モデルにおける赤血球分化誘導は新規機能性の発見であり、既存のエリスロポエチンなどの造血薬剤の作用メカニズムとは一線を画すものであり、造血幹細胞分化のメカニズム解明において、新たな知見を見出した。

本研究は、植物由来化合物について臨床薬剤としての可能性を発展させるのみだけでなく、副作用の少ない効果的な新薬の開発に繋がる研究として期待され、その研究手法とともに独創性の高い研究と評価された。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。