

氏名(本籍)	ナブジヨット シャハ (インド)
学位の種類	博士(環境学)
学位記番号	博甲第6154号
学位授与年月日	平成24年3月23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	Molecular Insights into the Effects of Phytochemicals from Ashwagandha on Cellular Senescence and Differentiation (アシュワガンダ由来化学物質の細胞老化と分化への作用分子機序)

主査	筑波大学教授	理学博士	石井哲郎
副査	筑波大学教授	理学博士	野本信也
副査	筑波大学教授	博士(医学)	土屋尚之
副査	筑波大学講師	博士(農学)	蕨栄治
副査	筑波大学助教	博士(医学)	新開泰弘

論文の内容の要旨

(目的)

老化は複数の遺伝因子や環境因子が複雑に組み合わさって生じる現象である。老化現象は、正常ヒト培養細胞にも起きることが認められているが、ガン細胞の多くは寿命がなく無限に増殖することが知られている。これまで、インドの伝統的な医療で用いられている Ashwagandha (*Withania Somnifera*) に含まれる植物化学物質が多様な細胞保護作用が有ることが明らかになりつつあるが、一方でガン細胞特異的に細胞増殖を抑制し、細胞死を誘導することが見いだされている。そこで、本研究では、Ashwagandha 葉のアルコール抽出液 (i-Extract) とその構成因子である withanone と withaferin A がどのような作用をヒト正常細胞とガン細胞、ラットグリオーマなどに与えるかを解析することを目的とした。

(対象と方法)

ヒト二倍体線維芽細胞 (TIG-1、MRC5 と WI38)、種々のヒトガン細胞株、ラットグリオーマ C6 細胞、ヒトグリオーマ YKG1 細胞を用いた。また、ガン細胞移植による腫瘍形成の実験にはヌードマウスを用いた。Ashwagandha 葉のアルコール抽出液 (i-Extract) と、そこから分離した withanone と withaferin A を実験に用いた。

(結果)

withaferin A は、正常細胞に毒性を示すが、withanone を共存させるとその毒性を抑制することが明らかになった。withanone は、過酸化水素、紫外線照射などによるストレス障害から細胞を防御し、さらにプロテアソームによる蛋白質分解の誘導によって、ヒト線維芽細胞の寿命を延長することを明らかにした。また、グリオーマ細胞株に対して、i-Extract と withaferin A は強い毒性を示した。この時、細胞は S 期と G2-M 期で停止している割合が増え、細胞の遊走能を抑制した。次に、ヌードマウスにガン細胞 HT1080 細胞を移植し、腫瘍形成能を評価する実験を行い、i-Extract (100 mg/kg 体重) の投与により腫瘍形成が抑制されることを確認した。

(考察)

本研究により、Ashwagandha の持つ老化防止および抗腫瘍活性の一旦を担うのが、Ashwagandha 葉のアルコール抽出液 (i-Extract) に含まれる化学物質である withanone と withaferin A であることが明らかになった。この withanone と withaferin A は異なる作用を持つが、適切な割合で混合した i-Extract が *in vitro* において正常細胞の寿命を延長し、一方でガン細胞の増殖を抑制する事を実験により示した。i-Extract がグリオーマ細胞に障害を与え、神経細胞の分化マーカーの発現を増加させる効果があることは臨床応用を考える上で興味深い。

審査の結果の要旨

インド伝統医療で古くから知られている Ashwagandha の抗腫瘍活性と正常細胞の保護作用の一部を、葉から抽出精製した化学物質の作用で証明した優れた研究成果であると評価した。i-Extract に含まれる withanone は、酸化ストレスから細胞を防御し、さらにプロテアソームによる蛋白質分解の誘導によって、ヒト線維芽細胞の寿命を延長することから、神経保護活性および神経再生活性を持つことが推測され、脳腫瘍などに対する臨床応用を目指した今後の研究の発展が楽しみである。

平成 24 年 1 月 16 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（環境学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。