

氏名	Nupur NIGAM		
学位の種類	博 士 ( 生物科学 )		
学位記番号	博 甲 第 7783 号		
学位授与年月日	平成 28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	Molecular Insights into the Metastasis of Human Breast Cancer Cells and its Intervention by Embelin (ヒト乳がん転移への分子的検視および Embelin の医療使用)		
主査	筑波大学教授	工学博士	王 碧昭
副査	筑波大学教授	農学博士	河瀬 眞琴
副査	筑波大学教授	博士(学術)	中島 敏明
副査	産業技術総合研究所 細胞増殖研究チーム上級研究員	Ph.D.	Sunil Kaul

## 論 文 の 要 旨

ガン治療法や切除技術が進歩しているものの、乳ガン患者の死亡数は数百万人に増加している。化学療法はガン治療に有効であると言われたが、使用される薬剤は体全体の分裂細胞を無差別にターゲットするため、激しい副作用を引き起こしやすい。また、化学療法の薬剤はガンに逆戻りこともあり、克服できない難題がまだ残っている。一方、天然化合物は生物に幅広く利用されるため、ガン治療への応用が注目されつつある。本研究はインド古来より伝承されている天然薬草植物 *Embelia ribes* の実の活性物質 Embelin を着目し、抗腫瘍効果の有無を評価し、抗腫瘍の分子機序を解析した。

薬草植物 *Embelia ribes* の実の主要な薬効成分である Embelin は、鎮痛、解熱、抗リウマチ、抗炎症などの多彩な薬理作用を発揮する有機分子化合物（ベンゾキノ誘導体）であるが、その抗腫瘍の薬理効果および発現機序は未だに解明されていないため、抗腫瘍の実用性が疑問視されている。本研究はまず乳ガン細胞培養系およびガン発症マウスにおいて Embelin の抗腫瘍効果を実証した。さらに、その抗腫瘍機序を解明するため、ヒトのガンと炎症に関わる活性型腫瘍壊死因子  $TNF-\alpha$  を制御する細胞内プロテアーゼ TACE ( $TNF-\alpha$  converting enzyme) に着目し、Embelin と TACE との関連性を解析した。分子ドッキング法を利用した結果、Embelin が TACE の発現量を抑制するだけでなく、TACE のプロテアーゼ活性ドメインに高親和性に結合して TACE プロテアーゼ活性を抑制することを発見した。また、乳ガン細胞の *in vitro* 培養系において、Embelin がガン化シグナル分子である MMP, VEGF,  $TGF-\beta$ , hnRNP-K 等の活性を抑制することも明らかにした。さらに、ストレス条件下で高発現する Heat shock protein HSP70 ファミリーのひとつである Mortalin に着目し、Embelin が Mortalin の発現量を抑制して p53 依存的細胞死シグナルを活性化させ、がん細胞の細胞死 (Apoptosis) を誘導することを解明した。これらの分子動態と実験データに基づき、Embelin は天然抗ガン剤として利用できることが期待される。

## 審 査 の 要 旨

本研究はインド古来より伝承されている天然薬草植物 *Embelia ribes* の実の活性物質 Embelin に着目し、乳ガン細胞及びガン発症動物に対する抗腫瘍効果を検証し、さらに分子ドッキング法を利用し、Embelin が腫瘍壊死因子 TNF- $\alpha$  を制御する細胞内プロテアーゼ TACE (TNF- $\alpha$  converting enzyme) およびガン化シグナル分子である MMP, VEGF, TGF- $\beta$ , hnRNP-K 等の活性を抑制することを明らかにした。また、Embelin が Heat shock protein HSP70 ファミリーの Mortalin の発現量を抑制して p53 依存的細胞死シグナルを活性化させ、ガン細胞の細胞死 (Apoptosis) を誘導することを解析した。これらの研究成果に基づいて、Embelin の抗腫瘍分子機序が解明し、現代医薬研究により伝統医薬の所見を科学的に裏付けた点で大変意味深く、高く評価される。

平成28年1月26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（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。