

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学 術)	氏名	張 培 培
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
<p style="text-align: center;">Studies on the anti-disease function of vitamin B6 (ビタミン B6 の疾病予防作用に関する研究)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授	加 藤	範 久
審査委員	教 授	堀	貫 治
審査委員	教 授	飯 島	憲 章
〔論文審査の要旨〕			
<p>ビタミン B6 はアミノ酸代謝などの補酵素として作用することが古くから知られている。さらに近年、ビタミン B6 ががんや心臓病、糖尿病、脳疾患などの疾病を予防することが報告されるようになってきた。その中で特にビタミン B6 のがん予防作用の機構が比較的詳しく検討されており、がん細胞の増殖、血管新生、炎症抑制、細胞障害、DNA 障害などの抑制の関与が示唆されている。しかしながら不明な点が多い。そこで本研究では、ビタミン B6 ががんや心臓病などの疾病を予防する作用機構の解明を行った。</p> <p>第1章では、緒論としてビタミン B6 の体内代謝と生理作用について解説し、各種疾病との関係について詳しく解説している。特に、ビタミン B6 のがんや心臓病の予防作用については数多くの研究があり、それらの問題点と課題について述べた。</p> <p>第2章では、結腸がん細胞や肝がん細胞においてビタミン B6 が Insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP1) の mRNA とタンパク質の発現を著しく誘導することを見出し、その誘導について解析を行った。この因子は、抗腫瘍因子であるとともに心臓病などの予防因子でもある。IGFBP1 は、主に肝臓で産生され、血液中に分泌され、血中における各種疾病の危険因子である Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) に結合し、その作用を阻害する。ビタミン B6 代謝物の中では、pyridoxal (PL) による IGFBP1 の発現誘導作用が最も顕著であり、その作用の濃度依存性やタイムコースなどを調べた。その誘導機構について検討を行った結果、ビタミン B6 による IGFBP1 の発現誘導に ERK/c-Jun 経路の活性化が少なくとも一部関与している可能性が示された。さらに、タンパク質合成阻害剤を用いた解析から、IGFBP1 のタンパク質発現の誘導機構へのタンパク質分解系の関与は否定された。他の IGFBPs についても検討した結果、抗腫瘍因子である IGFBP3 , 及び IGFBP4 の mRNA も PL によって著しく発現誘導されることが見出された。さらに、ERK 阻害剤によってそれらの誘導が抑制されたことから、IGFBP1 と類似の機構で誘導されることが示唆された。</p>			

第3章では、結腸がん細胞や肝がん細胞などにおいて、ビタミン B6 が抗腫瘍因子の p21 の mRNA を顕著に誘導することが見出された。この因子もビタミン B6 代謝物の中では、PL による発現誘導が最も顕著であり、その濃度依存性やタイムコースなどについて解析を行った。さらに、その誘導機構についても検討を行った結果、p21 の発現調節に関わる転写因子 p53 の活性化の関与が示唆された。さらに、マウスを用いた動物実験で、ビタミン B6 摂取による大腸の p21 の mRNA の増加と p53 の活性化が見出された。

第4章では、本研究の結果をまとめるとともに、それらの新規性とインパクトについて論じた。特に、ビタミン B6 による IGFBP1 の誘導作用の発見については、ビタミン B6 のがん予防作用と心臓病などの予防作用に共通した統一的機構を提示するものとして極めて重要であることを指摘した。また、p53 はがん予防因子のみならず細胞周期、エネルギー代謝など様々な生理作用を示すことから、ビタミン B6 の新たな生理作用として、p53 の活性化を介する多様な生理作用の可能性を考察した。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（学術）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。