

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	前田 陽
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Discovery and molecular basis of the inhibitory effects of a methoxyflavanone from <i>Perilla frutescens</i> on age-related diseases (赤シソ由来メキシフラバノンの加齢性疾患に対する抑制作用の発見と分子基盤解明)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	河 本	正 次
審査委員	教 授	水 沼	正 樹
審査委員	教 授	矢 中	規 之
審査委員	准教授	上 野	勝
〔論文審査の要旨〕			
<p>がんや骨関節疾患などに代表される加齢性疾患の増加は健康長寿社会の実現に立ちほだかる喫緊の課題であり、これを克服するためには当該疾患に対する根治療法の開発を目指すことはもとより、その発症予防の実現に向けた抜本的対策を講じることも重要である。本研究では、漢方にも処方される赤シソ (<i>Perilla frutescens</i>) より単離・同定された新規のメトキシフラバノン (<i>Perilla</i>-derived methoxyflavanone, PDMF) が加齢性疾患制御分子群に作用しうるとの先行知見に鑑み、本分子の加齢性疾患に対する抑制作用を検証するとともに、当該作用機構を解明することを目的としている。</p> <p>本博士論文は全三章から構成されている。まず緒言として著者は、加齢性疾患対策の重要性、および同疾患制御への植物フラボノイドの有用性と課題を提示した上で、当該解決を基調とした本研究の目的を明示している。</p> <p>第一章では、PDMF が自己免疫疾患の病因となりうる IL-17 産生性 T ヘルパー17 型細胞 (Th17 細胞) の分化のみならず分化後 Th17 細胞からの IL-17 産生をも抑制すること、本分子がリウマチ様関節炎 (RA) の動物モデルであるコラーゲン誘導性関節炎の病態進展と <i>in vivo</i> IL-17 産生を共に抑制することを示している。また著者は PDMF による Th17 細胞分化に対する抑制機序として、本分子が当該分化誘導に関わる IL-6 シグナル伝達経路に対する抑制作用、ならびに Th17 細胞分化を抑える制御性 T 細胞の分化誘導作用を示さないことを示すと共に、本分子が non-canonical な Th17 細胞分化誘導経路である T 細胞抗原受容体-Akt シグナル伝達経路を負に制御しうることを突き止めている。</p> <p>第二章において著者は、PDMF のがん細胞に対する細胞老化誘導作用を示す一方で、本分子が正常細胞に対しては当該誘導作用を示さないことを明らかにしている。また PDMF のがん特異的な細胞老化誘導機構として、本分子ががん細胞特異的に p53-p21 老化誘導シグナル伝達経路を活性化すること、p53 が本分子による当該細胞老化誘導に必須であることを立証している。更に著者は、この PDMF によるがん特異的な細胞老化誘導作用が従来認知されている DNA 損傷チェックポイントを起点とした p53 活性化経路とは別の、新たな p53 依存性シグナル伝達経路の活性化により惹起される証拠を提出している。</p> <p>第三章において著者は PDMF の細胞内動態を可視化する技術の開発に取り組み、本分子の官能基置換を基調とした新規イメージングプローブの作出に成功している。また著者は</p>			

本プローブを駆使して PDMP の細胞内イメージングが実際に可能であることを示すと共に、当該機能性発現に関わる細胞内動態観察にも成功している。

総括では、本博士論文の成果を要約すると共に、総合討論として当該知見を受けた今後の研究展望、ならびに加齢性疾患制御への応用に向けての課題について議論している。

以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学位論文評価基準を満たし、著者は博士(理学)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。