

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 常 続博雅

論 文 題 目

Downregulating vaccinia-related kinase 1 by luteolin suppresses ovarian cancer cell proliferation by activating the p53 signaling pathway

(ルテオリンによる VRK1 のダウンレギュレーションは、p53 シグナル経路を活性化することで卵巣がん細胞の増殖を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木村 宏

名古屋大学教授

委員

榎本 篤

名古屋大学教授

委員

豊國 伸哉

名古屋大学教授

指導教授

梶山 広明

論文審査の結果の要旨

本研究は、卵巣癌において、VRK1 抑制を介したルテオリンの抗腫瘍効果を示した初の研究である。ルテオリンの抗腫瘍効果は他癌種ではいくつか報告されているが、患者腫瘍由来モデルを用いて効能を示した点と、50 ppm (0.05mg/g) 経口摂取という低用量で効能を示した点が、新しい発見と考えられる。そして、ルテオリンは p53 リン酸化亢進により、アポトーシスと細胞周期停止が増加することを示唆される。これらの結果、ルテオリンは卵巣癌の新規治療につながる可能性が示唆された。

1. セリン・スレオニン・プロテインキナーゼ VRK1 は、ヒトでは VRK1 遺伝子によってコードされている酵素である。VRK は、ワクシニアウイルス B1R セリン・スレオニンキナーゼと近い配列関係にあることから発見されたことで VRK と呼ばれている。

2. ルテオリンは、p53 と複合体を形成している VRK1 の発現を低下させる。さらに p53 の脱リン酸化に関与する DRAM の発現も低下させ、p53 のリン酸化が活性化し、アポトーシスと細胞周期停止が促進され、細胞増殖が抑制される。

3. ルテオリンは、フラボノイドの 1 つであるため、様々な食用植物にも含まれている。本研究の結果では、ルテオリンの癌増殖を抑制する効果、及びシスプラチン耐性を有する卵巣癌細胞株において、シスプラチン耐性を解除する効果を確認し、PDX モデルで 50 ppm 経口摂取用量での効能を示した。ルテオリンはサプリメントとして 30~100 mg 含有される商品が市販されているため、今後癌治療に応用するにあたって実現可能範囲内の摂取量で効能が示された。

4. ルテオリンは p53 のリン酸化を促進し、アポトーシスが増加する。高悪性度漿液性卵巣癌細胞実験によりルテオリンがアポトーシスを促進することが示された。ウェスタンブロットの結果では、ルテオリンによる caspase 3 の増加が示された。そして、ヒト患者卵巣癌組織移植モデルを用いて、経口摂取または腹腔内注射で治療したマウスの caspase3 免疫染色結果においてもルテオリンのアポトーシスの促進効果が確認された。本研究は、高悪性度漿液性卵巣癌に対して新たな治療法に繋がる重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	常 続博雅
試験担当者	主査 木村 宏		副査 ₁ 榎本 篤	
	副査 ₂ 豊國 伸哉		指導教授 梶山 広明	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. ワクシニア関連キナーゼ (VRK) について2. ルテオリンと VRK 1 の関係3. ヒトの症例におけるルテオリンの考え方4. ルテオリンとアポトーシス <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				