

氏名	陳 摯 (Chen Zhi)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第542号
学位授与年月日	令和2年3月19日
審査委員	主査 教授 磯部 威 副査 教授 鈴宮 淳司 副査 准教授 中山 健太郎

## 論文審査の結果の要旨

マトリンは生薬である *Sophora alopecuroides* の主要な薬理活性物質であり、中国においてはマトリンを含有する注射剤「Compound Kushen Injection」が化学療法薬との併用で悪性腫瘍治療薬として臨床使用されている。これまでの研究から多剤耐性ががん細胞に対してマトリンが抗悪性腫瘍薬の作用を増強するという報告がなされているが、その作用機序は明らかにされていない。そこで申請者はヒト慢性骨髄性白血病由来の K562 がドキシソルビシンに対して高度の耐性を有し、多剤耐性ががん細胞となった K562/ADR 細胞を用いて、多剤排出タンパクであり薬剤耐性に関連する ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターならびにアポトーシス関連タンパクの発現や機能に対するマトリンの影響を検討した。その結果、マトリンはそれ自体が細胞毒性を示さない濃度でも K562/ADR 細胞に対する複数の抗悪性腫瘍薬の IC<sub>50</sub> を低下させ、がん細胞の薬剤耐性を減弱させることを見いだした。マトリンは ABC トランスポーターのうち ABCB1 の mRNA およびタンパク発現量を低下させるとともにトランスポーターの機能も抑制したことから、マトリンによる薬剤耐性減弱作用には ABCB1 の発現抑制が関与していることが示唆された。さらにマトリンが K562/ADR 細胞において発現低下しているアポトーシス誘導タンパク caspase-3 および caspase-9 の発現を亢進させること、これらに対する抑制因子である Bcl-xL および survivin の発現を低下させることを見いだした。ABCB1 および Bcl-xL、survivin の発現はともに NF-kappaB によって調節されており、そのリン酸化がマトリンによって抑制されることも明らかにした。以上の知見はマトリンによる抗悪性腫瘍薬の増強作用が、耐性ががん細胞における多剤排出トランスポーター ABCB1 の発現および機能低下、アポトーシス誘導タンパク機能の再活性化によるものであることを示しており、マトリンがこれらの制御因子である NF-kappaB を阻害することによって生じていることが明らかになった。本研究は、マトリンの多剤耐性ががん細胞への作用機序を解明し今後の臨床応用に有益な知見を与えるものであり、学位授与に値すると判断する。