

Effects of hydroxy groups in the A-ring on the anti-proteasome activity of flavone

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山崎(中村), 佳寿美 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3006

論文審査の結果の要旨

プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブは、既存の抗腫瘍薬では効果が乏しい多発性骨髄腫に有効なことから近年注目されている。しかしながら、その副作用は小さくなく、副作用が少なく効力が強いプロテアソーム阻害剤が求められている。申請者は一部のフラボノイドがプロテアソーム阻害効果を示すことに注目し、本研究ではフラボンの化学的構造とプロテアソーム阻害活性との相関について検討した。

プロテアソームはマウス肝臓、培養がん細胞 2 種から粗精製し、蛍光標識されたペプチド基質を用いてプロテアソーム活性の測定系を構築した。フラボンはアピゲニン、バイカレイン、クリシン、ルテオリン、スクテラレインを用い、プロテアソーム中のキモトリプシン様、トリプシン様、ペプチジル-グルタミルペプチド加水分解活性を阻害する能力を検討した。その結果として、フラボン骨格の A 環の 5 位、7 位に 2 つの水酸基を持つアピゲニン、クリシン、ルテオリンはプロテアソームのキモトリプシン様活性とトリプシン様活性を著しく阻害することを見いだした。NF κ B シグナリングの制御因子 I κ B およびサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p27 はユビキチン-プロテアソームで分解制御されている。アピゲニン、クリシン、ルテオリンを培養細胞に投与した時に I κ B および p27 の蓄積が見られ、これらのフラボンが細胞内でプロテアソーム阻害効果を表すことが証明された。一方で A 環の 5 位、6 位、7 位に 3 つの水酸基を持つバイカレインとスクテラレインはプロテアソーム阻害効果を示さず、細胞内での I κ B および p27 の蓄積効果も示さなかった。この結果はフラボン骨格の A 環の水酸基の位置と数がプロテアソーム阻害活性に重要であることを示している。さらにボルテゾミブはプロテアソーム中のキモトリプシン様、ペプチジル-グルタミルペプチド加水分解様活性を阻害するが、アピゲニン、クリシン、ルテオリンはプロテアソームの持つキモトリプシン様、トリプシン様活性を阻害し、ペプチジル-グルタミルペプチド加水分解活性を阻害しないという違いも示された。

審査委員会では、フラボン骨格の A 環水酸基とプロテアソーム阻害活性についての構造活性相関を明らかにし、フラボンとボルテゾミブの基質特異性の違いを示し、フラボン骨格を基盤とした新たなプロテアソーム阻害剤開発の可能性を示した点を高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 北川雅敏

副査 鈴木哲朗

副査 小杉伊三夫