

審査論文提出者氏名

寺島 嗣明

フラボピリドール (FP) は、インドの薬用植物の樹皮から抽出され、化学合成されたフラボノイドの一つである。FP はサイクリン依存性キナーゼ阻害薬として、特にサイクリン依存性キナーゼ 1、2、4、7、9 を阻害し、抗腫瘍作用を示す。現在、慢性 B 細胞性白血病に対する治療薬として使用されている。FP は抗腫瘍作用以外にも多様な生物活性をもつ可能性がある。

本論文は、インターフェロン- γ (IFN- γ) によって刺激されたマウス血管内皮細胞による一酸化窒素 (NO) 産生に及ぼす FP の作用を検討したものである。

血管内皮細胞に細胞毒性を示さない FP 濃度で、IFN- γ 誘導 NO 産生を有意に抑制した。FP は誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) 蛋白、mRNA 発現を抑制することによって IFN- γ 誘導 NO 産生を阻害した。FP は IFN- γ シグナルの STAT-1 の活性化を抑制し、さらに、STAT-1 下流の interferon-regulatory factor (IRF-1) の発現を抑制した。しかしながら、FP は STAT1 を活性化する JAK1 分子には影響を及ぼさなかった。また、FP は血管内皮細胞の細胞表面にある IFN- γ 受容体の発現にも影響を及ぼさなかった。

これらのことから、本論文は FP が血管内皮細胞における IFN- γ 誘導 NO 産生を抑制する分子メカニズムを明らかにし、その抑制メカニズムは、FP による STAT1 活性化の選択的抑制であった。

FP によって IFN- γ 刺激血管内皮細胞における iNOS による過剰な NO 産生を抑制できることが明らかになり、FP により過度の血管拡張や血管内皮細胞傷害を制御できる可能性を示した。さらに、抗癌剤である FP が免疫調節作用や抗炎症作用をもつことも明らかにした。

本論文は FP が抗腫瘍作用以外に多様な生物活性を示し、抗腫瘍以外の臨床的応用への可能性を示し、学位を授与するに十分な価値のある論文と判定した。