

論文題目 メチル化  $\beta$ -シクロデキストリン類の異なる細胞死誘導効果とその機構解明に関する薬学的研究

審査内容

シクロデキストリン (CyD) の中でもメチル化  $\beta$ -CyDs (M- $\beta$ -CyDs) は、腫瘍細胞で発現が上昇するリポッドラフトからコレステロールを漏出させることにより、細胞死を誘導することから、抗がん剤としての応用が期待されている。学位申請者は、M- $\beta$ -CyDs に着目し、その細胞死誘導機構を検討した。さらに、がん標的リガンドとして葉酸 (FA) を M- $\beta$ -CyD に導入した FA 修飾 M- $\beta$ -CyD (FA-M- $\beta$ -CyD) を調製し、その細胞死誘導効果ならびにその機構について検討した。その結果、M- $\beta$ -CyDs は高濃度で各種細胞にアポトーシスを誘導することが明らかとなった。その機構として、ジメチル- $\beta$ -CyD (DM- $\beta$ -CyD) が細胞膜から膜脂質成分であるコレステロールを漏出させ、生存シグナルとして機能している PI3K-Akt-Bad 経路の活性化を阻害し、ミトコンドリア依存的な経路を介した caspase-3 の活性化に起因することを明らかにした。一方、FA-M- $\beta$ -CyD は、葉酸受容体を介してがん細胞内に取り込まれ、ミトコンドリア機能障害を惹起し、マイトファジーを介した細胞死を誘導することを明らかにした。これらの知見は、FA や M- $\beta$ -CyD を用いたがん細胞選択的な抗がん剤や薬物担体の構築に際し、有用な基礎的資料になるものであり、学位論文に値するものと判断した。

審査委員	薬物送達学分野	教授	今井 輝子
審査委員	薬物活性学分野	准教授	関 貴弘
審査委員	薬物治療学分野	准教授	猿渡 淳二

