

氏名	れ ちゅん にあ LE TRUNG NGHIA
学位(専攻分野)	博 士 (学 術)
学位記番号	博 1 1 3 4 号
学位授与の日付	令和 6 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科 物質・材料化学専攻
学位論文題目	Anticancer potential of <i>Sphaerocoryne affinis</i> fruit and its active compound, acetylmelodorinol, against cervical cancer HeLa cells
	(子宮頸がん HeLa 細胞に対する <i>Sphaerocoryne affinis</i> 果実およびその活性化合物アセチルメロドリノールの抗がん作用)
審査委員	(主査)教授 亀井加恵子 教授 小堀 哲生 教授 片岡 孝夫

論文内容の要旨

子宮頸がんは、世界的に重大な健康問題の一つである。いくつかの治療法があるにもかかわらず、薬剤耐性は依然として大きな課題であり、新たな治療法の開発が必要とされている。本論文は、植物 *Sphaerocoryne affinis* 果実のエタノール抽出物、およびその抽出物より単離した化合物アセチルメロドリノールについて、子宮頸がん HeLa 細胞に対する細胞毒性活性とその作用機序を明らかにし、新規抗がん治療法開発の可能性を見出したものである。本論文は、第 1 章「序論」、第 2 章「子宮頸がん HeLa 細胞に対する *S. affinis* 果実の細胞増殖抑制およびアポトーシス誘導を介した強力な抗がん活性」、第 3 章「*S. affinis* 種子から単離されたアセチルメロドリノールは HeLa 細胞の細胞増殖を抑制し、アポトーシスを活性化する」、第 4 章「結論」から構成されている。

第 1 章序論：本研究の背景および目的について述べている。子宮頸がんの有病率、危険因子、現在の治療選択肢など、子宮頸がんについて概説した。また、既存の治療法の限界を指摘し、新しい治療戦略の必要性を強調している。次に、がん治療における天然物、特に植物由来化合物の可能性とともに、薬効で知られる植物 *S. affinis* を抗がん研究の有望な候補として紹介している。最後に本研究の目的が、*S. affinis* 果実抽出物および抽出物より精製したアセチルメロドリノールについて、子宮頸がん HeLa 細胞に対する細胞毒性作用を調べ、その基礎となるメカニズムを解明することであると述べている。

第 2 章子宮頸がん HeLa 細胞に対する *S. affinis* 果実の細胞増殖抑制およびアポトーシス誘導を介した強力な抗がん活性：本章では、HeLa 細胞に対する *S. affinis* 果実抽出物の抗がん活性を調べた結果について詳述した。*S. affinis* 果実エタノール抽出物の溶媒分画によって得られたヘキサン画分が HeLa 細胞に対して選択性的な強い細胞毒性を示し、細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することを見出した。その作用機序を詳細に解析した結果、細胞周期タンパク質の抑制、Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)のダウンレギュレーション、AKT/mTOR 活性化の減少、 γ H2AX、P53、カスパー-3、カスパー-9 などのアポトーシスマーカーの発現増加などを明らかにした。

第3章 *S. affinis* 種子から単離されたアセチルメロドリノールは HeLa 細胞の細胞増殖を抑制し、アポトーシスを活性化する：本章では、*S. affinis* 果実抽出物の酢酸エチル画分から、HeLa 細胞に対する抗がん活性を有するアセチルメロドリノールを単離・同定した。アセチルメロドリノールは HeLa 細胞に対して強力な細胞毒性作用を示し、その細胞毒性は正常細胞と比較して HeLa 細胞に選択性的であることを見出した。その作用機序の解析により、アセチルメロドリノールはサイクリン E、CDK1/2、AKT/mTOR 経路タンパク質の発現を低下させることにより細胞増殖を阻害することを明らかにした。さらに、アセチルメロドリノールはカスパーゼ-3 とカスパーゼ-9 の活性化、DNA の断片化、核の崩壊を通じてアポトーシスを誘導することを示した。

第4章 結論：本論文で得られた知見を要約し、結論として *S. affinis* 果実のエタノール抽出物および単離した化合物アセチルメロドリノールの子宮頸がん HeLa 細胞に対する強力な抗がん作用を強調した。これらの天然物の研究が新規抗がん治療法の開発に繋がる可能性を示唆するとともに、前臨床試験および臨床試験に進めるために、さらに詳細なメカニズムを解明する必要性について指摘した。

論文審査の結果の要旨

子宮頸がんは、いくつかの治療法があるにもかかわらず、依然として世界的に重要な健康課題である。申請者は、*Sphaerocoryne affinis* 果実のエタノール抽出物に子宮頸がん HeLa 細胞に対する選択性的抗がん作用を見出し、抽出物より抗がん活性を有する化合物アセチルメロドリノールの単離に成功した。さらに、*S. affinis* 果実抽出物およびアセチルメロドリノールの HeLa 細胞に対する抗がん機構を解明した。

まず、*S. affinis* 果実エタノール抽出物の溶媒分画によって得られたヘキサン画分 (SAF-Hex) が HeLa 細胞に対して選択性的な強い細胞毒性を示し、細胞増殖を有意に抑制し、アポトーシスを誘導することを明らかにしている。作用機序の解析により、主な知見として細胞周期タンパク質の抑制、Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) のダウンレギュレーション、AKT/mTOR 経路の活性化の減少、 γ H2AX、P53、カスパーゼ-3、カスパーゼ-9 などのアポトシスマーカーの発現の増加を明らかにした。

次にアセチルメロドリノールの HeLa 細胞に対する強力な細胞毒性作用を明らかにし、正常細胞と比較してがん細胞の細胞増殖を選択性的に阻害することを見出した。さらに、その作用機序を解析し、アセチルメロドリノールは、サイクリン E、CDK1/2、AKT/mTOR 経路タンパク質の発現を低下させることにより細胞増殖を阻害し、カスパーゼ-3 およびカスパーゼ-9 の活性化、ならびに DNA 断片化および核の崩壊を通じてアポトーシスを誘導することを明らかにした。

これらの研究は *S. affinis* 果実抽出物およびアセチルメロドリノールの子宮頸がんに対する選択性的抗がん作用を解明したものである。子宮頸がんに対する新規抗がん剤開発に貢献できる可能性を示しており、本研究の学術的な意義は高いと評価できる。

学位論文は、申請者が筆頭著者である査読制度が確立されている下記の国際科学雑誌に掲載されている原著論文 2 編を基礎としている。

1. Nghia Le-Trung, Tue Minh Duong, Thao Thi Phuong Dang and Kaeko Kamei, Potent anti-cancer activity of *Sphaerocoryne affinis* fruit against cervical cancer HeLa cells via inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **23**, 290 (2023), doi, 10.1186/s12906-023-04127-0.
2. Nghia Le-Trung, Kenji Kanaori, Tomonori Waku, Thao Thi Phuong Dang and Kaeko Kamei, Acetylmelodorinol isolated from *Sphaerocoryne affinis* seeds inhibits cell proliferation and activates apoptosis on HeLa cells. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **24**, 59 (2024), doi, 10.1186/s12906-024-04357-w.