

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名（本 籍）	中 嶋 祐 輝（東京都）
学 位 の 種 類	博士（薬科学）
学 位 記 番 号	甲 第 252 号
学位授与年月日	2024 年 9 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	Mollugin 関連化合物の TLR4 シグナルに対する抑制作用
論 文 審 査 委 員	主 査 教 授 東 伸 昭 副 査 教 授 森 田 博 史 副 査 准教授 築 地 信 副 査 准教授 金 田 利 夫

Mollugin は、アカネおよびセイヨウアカネの根から単離されたナフトヒドロキノンであり、抗がん作用、抗炎症作用等がこれまでに報告されている。本論文では、Toll-like receptor (TLR) 4 シグナルに対する Oxomollugin (OXM) および Azamollugin (AZM) の作用について、TLR から NF-κB シグナルに至る経路の各種タンパク質の発現とリン酸化に着目して検討した内容が述べられている。

論文では序論として、Mollugin 関連化合物に関する今までの知見と、未だ十分に検討がなされていない点が指摘されている。

続いて本論では、まず緒言で、Mollugin 関連化合物、特に OXM、AZM に関する過去の研究について、TLR 依存的なシグナルについて、また本博士論文における検討点について述べられている。実験方法に関する記述ののち、「OXM の TLR4 シグナルに対する作用」「AZM の TLR4 シグナルおよび TLR3 シグナルに対する作用」の 2 テーマについての結果が述べられている。これらは投稿論文上で 2 報として報告されたものである。OXM および AZM は、MyD88 依存的経路における IRAK ファミリーの活性化に対し抑制的に作用すること、また TRIF 依存的経路における TBK1/IKKεの活性化に対し抑制的に作用することで、その下流へのシグナル伝達を抑制することが示唆された。考察では、これらの実験結果について、さらに Mollugin 化合物全般の炎症シグナルにおける作用機序について記載されている。TLR シグナルを構成する IRAK ファミリーや TBK1 は、本論文で述べられているように新たな創薬ターゲットとして認知されている。本研究で得られた OXM 関連化合物に関する知見は、特に悪性腫瘍に対する治療薬の創出に寄与するものと考えられる。

以上の内容は、天然物薬理的および創薬科学の面から大変興味深い。また Mollugin 化合物の悪性腫瘍に対する新規治療薬としての潜在的有用性が示されており、今後の波及効果が大いに期待される。上記の点は 3 名の副査によって審査され、本論文が博士論文にふさわしいことが全員によって確認された。よって、本論文が博士（薬科学）の学位の授与に値する論文であると判断した。