

氏名	友信 奈保子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6346 号
学位授与の日付	2021 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Xylitol acts as an anticancer monosaccharide to induce selective cancer death via regulation of the glutathione level (キシリトールのグルタチオン調節を介したがん選択的細胞死誘導機序の解明)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 山田浩司 教授 田端雅弘

学位論文内容の要旨

以前より、漢方薬そのもの、そしてそれらに含まれる生理活性成分はがん治療に有効だとして注目されている。漢方薬の中でも寄生真菌 *Cordyceps militaris* が非常に強力な抗がん活性を示す。その抗がんの本体をなす主要成分としてコルディセピンが周知であった。しかし、我々のこれまでの研究から、コルディセピンに加え、*Cordyceps militaris* 抽出物に含まれるキシリトールががん細胞選択的な抗がん効果を示すという新たな知見が得られた。したがって、本研究ではキシリトールががん細胞死を誘発する詳細なメカニズムを解析した。RNA-Seq により、キシリトールがグルタチオン分解酵素である CHAC1 の発現を上方制御することを発見した。この発見を糸口に、キシリトールが小胞体ストレスを引き起こすことで CHAC1 を誘導し、酸化ストレスによる細胞死を導くことを明らかにした。キシリトールの静脈内投与はマウスに移植したがん細胞を縮小させた。また、キシリトールは化学療法薬を効率的にがん細胞へ感作させた。以上のことから、キシリトールを化学療法の補助として使用することは、がん患者の予後を改善するための効果的なアプローチである可能性が考えられた。

論文審査結果の要旨

漢方薬の中には抗がん作用を有するものがあることが以前から知られている。中でも寄生真菌である *Cordyceps militaris* の抗がん効果は有名であり、その中に含まれるコルディセピンが抗がん効果を示す主要物質の一つとして報告されていた。

本研究ではコルディセピンのほかに、*Cordyceps militaris* に含まれるキシリトールががん細胞選択的な抗がん作用を示すことを示した。その機序としてキシリトールが小胞体ストレスを引き起こすことで、酸化ストレスによる細胞死を導くことを解明した。

委員からは、小胞体ストレス全般に関する質問があったが、小胞体ストレスには様々な機序があることを理解しており、キシリトールによる小胞体ストレスはその一部であることを適切に説明した。

本研究は漢方薬である *Cordyceps militaris* に含まれるキシリトールの抗がん作用について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）を得る資格があると認める。