




論文審査の結果の要旨

報告番号	甲創第 89 号	氏名	三竿 顕也
審査委員	主査 氏名 (土屋 浩一郎)	土屋 浩一郎	
	副査 氏名 (山崎 哲男)	山崎 哲男	
	副査 氏名	藤野 裕道	

学位論文題目

内因性カンナビノイド 2-arachidonoylglycerol による新規抗結腸がんメカニズムの解明

審査結果の要旨

大腸がんの発症と悪性化には、シクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) の過剰な発現が関与していることが知られている。そのため、COX-2 の機能を阻害する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は、大腸がんの罹患・死亡リスクを低下させることが報告されているが、その長期服用は心血管系へのリスクを増大させることも、アメリカ食品医薬品局 (FDA) により注意喚起がされている。

申請者は、ヒト結腸がん細胞株 HCA-7 細胞を用いて、内因性カンナビノイドであり arachidonic acid 誘導体である 2-arachidonoylglycerol (2-AG) が、炎症性生理活性物質である prostaglandin E₂ (PGE₂) による COX-2 発現を有意に抑制することを見出した。次に申請者は、2-AG による COX-2 発現抑制作用メカニズムを解明し、その作用は mRNA への転写抑制ではなく、mRNA の分解に重要な processing body (P-body) の量的な増加による mRNA の分解に起因していることを明らかにした。さらに 2-AG による P-body の発現増加は、p38MAPK を介した P-body 形成に重要である DCP1a のリン酸化が関与していることも見出した。

申請者の研究により明らかとなった 2-AG の COX-2 への抑制作用は、NSAIDs のような COX-2 の機能抑制ではなく、炎症反応を引き起こす PGE₂ との併用時に特異的な発現抑制であることから、新規結腸がんの予防・治療薬への応用のみならず、循環器系へのリスクの少ない新規の抗炎症薬としての可能性も内包している。本研究で得られた知見は、今後の創薬に大きく貢献する可能性が高く、博士論文として十分な成果であると判断した。