

氏名	金 永 福
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博甲第2434号
学位授与の日付	平成14年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生物資源科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	HeLa細胞の抗癌剤耐性株に対するカプサイシン及び その脂肪酸誘導体の細胞増殖抑制効果
論文審査委員	教授 高畑京也    教授 馬場直道    教授 多田幹郎

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ホットペッパーなどの各種カプシカム果実中の主要な辛味成分であるcapsaicinはvanillylamineと炭素鎖10の脂肪酸 (isodecenoic acid) が結合した構造を有し、香辛料としてだけでなく薬剤として古くから利用され、種々の生理作用が報告されてきている。また、最近では癌細胞増殖抑制効果に関する多くの研究成果が報告されてきている。

capsaicinの癌細胞増殖抑制効果には脂肪酸部分が大きく関与していることが報告されており、著者は魚油由来の脂肪酸の一つであるドコサヘキサエン酸 (DHA) の種々の生理作用の中で細胞膜の透過性の上昇作用、癌化学療法感受性を高める作用を有することに注目し、capsaicinの脂肪酸側鎖をDHAに置換した新規のcapsaicin脂肪酸置換体 (dohevanilと命名) を合成した。そして、ヒト子宮頸部癌由来のHeLa細胞と多剤耐性の可能性を有する抗癌剤taxol耐性HeLa細胞を用いて、dohevanilの癌細胞増殖抑制効果を比較検討した。また、capsaicinの脂肪酸側鎖を炭素鎖と飽和度が異なる脂肪酸であるミリスチン酸 (C14:0)、パルミチン酸 (C16:0)、ステアリン酸 (C18:0)、オレイン酸 (C18:1 n-6)、リノール酸 (C18:2 n-8)、 $\alpha$ -リノレン酸 (C18:3 n-3) に置換したcapsaicinの脂肪酸置換体を用いて、上記の両細胞系における細胞増殖抑制効果を比較検討した。

その結果、capsaicin脂肪酸置換体の細胞増殖抑制効果は脂肪酸側鎖の炭素数と不飽和度によって影響を受け、炭素数と不飽和度が多いほど細胞増殖抑制効果が高くなることを確認するとともに、dohevanilはHeLa細胞とtaxol耐性HeLa細胞の両方に対して細胞増殖抑制効果が認められた。以上より辛味度の少ないdohevanilには抗癌剤耐性が解除できる可能性があることが示唆され、癌治療応用への有用性が考えられた。

## 論文審査結果の要旨

トウガラシの辛味成分であるcapsaicinはvanillylamineと炭素鎖10の脂肪酸 (isodecenoic acid) が結合した構造を有し、香辛料としてだけではなく薬剤として古くから利用され、種々の生理作用が報告されてきている。また、最近では癌細胞増殖抑制効果に関する多くの研究成果が報告されてきている。

capsaicinの癌細胞増殖抑制効果には脂肪酸部分が大きく関与していることが報告されており、本論文では魚油由来の脂肪酸の一つであるドコサヘキサエン酸 (DHA) の種々の生理作用の中で細胞膜の透過性の上昇作用、癌化学療法感受性を高める作用を有することに注目し、capsaicinの脂肪酸側鎖をDHAに置換した新規のcapsaicin脂肪酸置換体 (dohevanilと命名) を合成した。そして、ヒト子宮頸部癌由来のHeLa細胞と抗癌剤taxol耐性HeLa細胞を用いて、dohevanilの癌細胞増殖抑制効果を比較検討した。また、capsaicinの脂肪酸側鎖を炭素数と飽和度が異なる脂肪酸であるミリスチン酸 (C14:0)、パルミチン酸 (C16:0)、ステアリン酸 (C18:0)、オレイン酸 (C18:1 n-9)、リノール酸 (C18:2 n-6)、 $\alpha$ -リノレン酸 (C18:3 n-3) に置換したcapsaicinの脂肪酸置換体を用いて、上記の両細胞系における細胞増殖抑制効果を比較検討した。その結果、capsaicin脂肪酸置換体の細胞増殖抑制効果は脂肪酸側鎖の炭素数と不飽和度が多いほど強くなることを確認するとともに、dohevanilはHeLa細胞とtaxol耐性HeLa細胞の両方に対して細胞増殖抑制効果を有することを発見した。以上より、辛味度の少ないdohevanilの抗癌剤耐性解除作用を発見し、癌治療応用への有用性を明らかにした。本学位審査会はこれらの成果をまとめた本論文の内容及び学会発表等を総合的に審査し、本論文が博士 (学術) の学位に価するものと判定した。