

氏名	I MADE WINARSA RUMA
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5298号
学位授与の日付	平成28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	Extract of <i>Cordyceps militaris</i> inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth of human malignant melanoma cells (冬虫夏草エキスによる抗腫瘍作用の分子メカニズム)
論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 那須 保友 准教授 北村 佳久

### 学位論文内容の要旨

当研究では、中国三大希少漢方薬の一つ、冬虫夏草から得られたエキスに関して、多様な効能の中から抗腫瘍効果に着目し、その効能の評価を行った。特に転移能の高いメラノーマを当効能の評価に用いた。まず、細胞培養系にてヒトメラノーマ細胞にエキスを添加したところ、細胞増殖が顕著に抑制され、さらに添加濃度を上昇させると、アポトーシスが観察された。これを受け、抗腫瘍の効能について更に検討を深めた。その結果、無菌冬虫夏草エキスが、血管新生を強く抑制することを新しく見出した。その効果発現のメカニズムを検討したところ、エキスは、アポトーシスを誘導しない濃度でがん細胞からのVEGFの産生を強く阻害することを見出した。また、VEGF産生抑制は、以前から報告のあるコルジセピン（同定されている冬虫夏草含有成分の一つ）の作用のみでないことも明らかとなった。当発見は、冬虫夏草が抗腫瘍能を有する漢方薬としての優秀性の再確認につながるるとともに、冬虫夏草に含まれる血管新生抑制性の未知有効成分発見への新たな可能性を示した。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、冬虫夏草の抗がん作用について検討した研究である。研究には、無菌的に調整された冬虫夏草抽出物と、転移能の高いがん細胞としてヒトメラノーマ MeWo が用いられた。ヒトメラノーマの培養実験系では、冬虫夏草抽出物の添加で濃度依存的な細胞増殖の抑制と高濃度域でのアポトーシスが観察された。次いで、血管新生関連因子群に注目し、ヒトメラノーマ培養上清中のアンジオゲニン、VEGF、PDGF、TIMP-1 をドットプロットで調べた。その結果、冬虫夏草抽出物は上記のタンパク因子の産生を強く抑制したことが明らかとなった。細胞増殖抑制とアポトーシス誘導活性を示した冬虫夏草中の脂質成分である Cordycepin には VEGF と TIMP-1 の産生抑制活性が殆どなかった。また、VEGF-A と VEGF-B の mRNA 発現抑制パターンが両者で異なっていた。マウスのメラノーマ担がんモデルで、冬虫夏草抽出物の腫瘍増殖抑制作用と、血管新生抑制作用が確認された。以上の結果から、本研究は、冬虫夏草に含まれる血管新生抑制性の未知有効成分発見への新たな可能性を示した。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。