

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	がんモデルにおけるStreptomyces sp.由来新規天然化合物K-563のKeap1/Nrf2経路阻害作用解析
Title(English)	The discovery and characterization of K-563, a novel inhibitor of the Keap1/Nrf2 pathway produced by Streptomyces sp. in human tumor models.
著者(和文)	堀蘭
Author(English)	Ran Hori
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11164号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 聡,丹治 保典,和地 正明,福居 俊昭,八波 利恵
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11164号, Conferred date:2019/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名		堀 蘭	
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名
	主査	中村 聡	教 授	審査員	八波 利恵	准教授
	審査員	丹治 保典	教 授			
		和地 正明	教 授			
		福居 俊昭	教 授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「がんモデルにおける *Streptomyces* sp. 由来新規天然化合物 K-563 の Keap1/Nrf2 経路阻害作用解析」と題し、6 章より構成されている。

第一章「序論」では、生体内の酸化ストレス応答や解毒応答に関与する Keap1/Nrf2 経路の活性化によりがんの悪性化が引き起こされることから、Keap1/Nrf2 経路が活性化したがんへの有効な治療薬として Keap1/Nrf2 経路阻害薬が注目されていることを指摘している。そして、本研究の目的と意義について述べている。

第二章「レポータースクリーニングによる Keap1/Nrf2 経路阻害薬の取得」では、Keap1 変異肺がん細胞 A549 に Nrf2 の結合 DNA 配列である ARE 配列を含むレポーターベクターを導入した強制発現系細胞株と、転写因子 E-cadherin のプロモーター配列を含むレポーターベクターを導入した強制発現系細胞株を樹立し、レポータースクリーニング系を構築している。構築したスクリーニング系から、放線菌 *Streptomyces* sp. 3728-17 株の培養プロセス中に Keap1/Nrf2 経路選択的にレポーター活性を阻害する新規天然化合物 K-563 を見出している。K-563 は Keap1/Nrf2 経路レポーター活性を阻害するだけでなく、A549 細胞株中の Keap1/Nrf2 経路下流遺伝子の発現も阻害することを示している。さらに、K-563 は発現阻害が認められた Keap1/Nrf2 経路下流遺伝子 HMOX1 がコードするタンパク質 HO-1 の発現を阻害し、Keap1/Nrf2 経路が制御するグルタチオン産生や抗ストレス応答を阻害することを示している。これらの結果から、新規化合物 K-563 は Keap1/Nrf2 経路阻害剤であると述べている。また、K-563 は、A549 細胞だけでなく他の Keap1/Nrf2 経路変異がん細胞株である LK-2 細胞や TGBC24TKB 細胞においても、下流遺伝子と下流タンパク質の発現を阻害することから、K-563 は複数の Keap1/Nrf2 経路変異がん細胞において Keap1/Nrf2 経路を阻害することを示している。

第三章「K-563 の Keap1/Nrf2 経路阻害による抗がん作用解析」では、K-563 の Keap1/Nrf2 経路変異がん細胞株に対する細胞増殖阻害を検討し、Keap1/Nrf2 経路変異がん細胞株である A549、LK-2 および TGBC24TKB 細胞の細胞増殖を阻害することを示している。A549 細胞株の Keap1/Nrf2 経路下流遺伝子発現阻害活性と細胞増殖阻害活性を示す濃度域が一致したことから、K-563 は Keap1/Nrf2 経路阻害を介して Keap1/Nrf2 経路変異がん細胞の細胞増殖を阻害することを示唆している。また、K-563 は既存抗がん剤の cisplatin や etoposide と相乗的に細胞増殖阻害を引き起こしたことから、Keap1/Nrf2 経路阻害によって低感受性になっている既存抗がん剤において、K-563 は感受性増強による抗がん作用を引き起こす可能性を示唆している。

第四章「がん細胞皮下移植モデルマウスにおける K-563 の Keap1/Nrf2 経路阻害」では、Keap1 変異肺がん細胞 A549 の皮下移植マウスモデルにおける Keap1/Nrf2 経路阻害作用を評価している。K-563 100 mg/kg を皮下投与したマウスの A549 腫瘍では、in vitro と同様に Keap1/Nrf2 経路下流遺伝子の発現阻害と下流タンパク質 HO-1 の発現阻害が認められることを示している。

第五章「K-563 類縁体による Keap1/Nrf2 経路阻害評価」では、*Streptomyces* sp. 3728-17 株の培養プロセスに含まれる K-563 以外の化合物の分離について述べている。これらの化合物の精密質量分析と NMR 分析を行い、分子量 842 と 856 のアルキル鎖が異なる K-563 類縁体化合物であることを明らかにしている。これら K-563 類縁体化合物の Keap1/Nrf2 経路レポーター阻害活性とレポーター選択性は K-563 と同等であり、また K-563 類縁体の A549 細胞株における細胞増殖阻害活性も K-563 同等であることを示している。以上より、K-563 のアルキル側鎖の違いは K-563 の Keap1/Nrf2 経路阻害活性に影響を及ぼさないことを示唆している。

第六章「総括」では、本研究の結果を総括し、今後の展望について述べている。

以上を要するに、本論文では放線菌 *Streptomyces* sp. 3728-17 株由来の新規天然化合物 K-563 が Keap1/Nrf2 経路が活性化したがん細胞・腫瘍に対して Keap1/Nrf2 経路を阻害することを明確に示し、さらに K-563 は単独で抗がん作用を示すとともに既存抗がん剤の感受性を増強させる可能性も示唆しており、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって本論文は、博士（工学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。