

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 青野 裕一

主論文 1編

Sulindac sulfone inhibits the mTORC1 pathway in colon cancer cells by directly targeting voltage-dependent anion channel 1 and 2.

Biochemical and Biophysical Research Communications 505; 1203-1210, 2018.

審査結果の要旨

スリンダクスルホン(以下 SSo)は、NSAIDs のスリンダクスのヒト体内における代謝体の一つであり、NSAIDs の作用点であるシクロオキシゲナーゼ阻害能を有していない。それにもかかわらず、ヒト臨床試験の結果、大腸がんの前がん病変である大腸腺腫の抑制効果が認められ、SSo は副作用の少ない大腸がん化学予防薬の候補として期待されている。申請者は、SSo の直接結合タンパク質を同定することが、NSAIDs の大腸がん予防に寄与する新規標的分子候補および作用機序の発見に繋がると推察し検証を行った。

申請者は、ヒト大腸がん細胞株 HT-29, DLD-1, 及び SW480 を対象として、SSo が及ぼす作用について検証を行った。その結果、これらの大腸がん細胞に対する SSo の細胞増殖抑制作用($P < 0.01$)と、G1 期停止誘導作用($P < 0.01$)が有意に認められた。さらに、増殖に関する細胞内シグナルに対する SSo の影響を western blot 法により探索したところ、細胞周期の G1-S 期移行に必要な cyclin D1 の発現減少が確認された。そして、cyclin D1 タンパク質の翻訳を制御している mTORC1 経路において、SSo によって mTORC1 の基質である S6K1 および 4EBP1 のリン酸化状態が减弱していたことから、SSo が mTORC1 経路の抑制作用を有することが明らかとなった。さらに、SSo が大腸がん細胞に及ぼす作用において、直接の責任分子を特定するため、ケミカルバイオロジー技術を用いて検証を行った。SSo を固定化したナノ磁性ビーズを、大腸がん細胞の溶解液と混合することで SSo 結合タンパク質の精製を行った。この精製サンプルに対して MALDI-TOF MS を用いたプロテオミクス解析を行ったところ、ミトコンドリア外膜タンパク質である VDAC1 と VDAC2 が同定された。次に、この VDAC への結合が、SSo の大腸がん細胞に対する種々の作用に寄与しているか否かを検証するため、VDAC1 と VDAC2 の発現を RNAi 法によって抑制し、SSo 処理実験と同様の手法を用いて細胞増殖、細胞周期、及び mTORC1 経路への影響を検証した。その結果、VDAC1 と VDAC2 の両分子の発現を同時に抑制した場合において、SSo 処理と同様に増殖抑制、G1 期停止誘導、及び mTORC1 経路の抑制が確認された。以上の結果より、SSo が VDAC1 と VDAC2 への結合を介し、その機能を阻害することによって、mTORC1 経路を抑制し、大腸がん細胞に対して増殖抑制効果を発揮している可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、本研究は、がん予防効果を有する SSo が大腸がん細胞に対し、VDAC1 と VDAC2 を直接の作用点とし、効果を及ぼす可能性を初めて示すものである。さらには、今後の大腸がん化学予防研究の発展に向けた貢献が期待できる点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 30 年 12 月 20 日

審査委員 教授 黒田 純也 ㊞

審査委員 教授 矢部 千尋 ㊞

審査委員 教授 田代 啓 ㊞