

論文審査の結果の要旨

氏名：栗田 雅弘

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：神経芽腫に対する天然物由来化合物の抗腫瘍効果に関する研究

審査委員：（主査） 教授 鈴木 孝

（副査） 教授 小野 真一

教授 小林 俊亮

神経芽腫は神経堤細胞を起源とする悪性固形腫瘍であり、白血病、脳腫瘍に次いで患者数が多く、小児での発症頻度が高い。特に進行症例（stage 4）は 40% を占め、5 年生存率は 35% を下回り、予後が極めて不良である。また、進行期の患者には、多剤化学療法、造血幹細胞移植療法、手術療法などの集学的治療が行われるが、化学療法に抵抗し、シスプラチンやシクロフォスファミドなどの高用量による治療で、腎障害、骨髄抑制などの重篤な有害事象や晩期障害を生じることが問題とされている。一方で、転移しているにもかかわらず、自然退縮して消退する予後良好症例（stage 4S）が存在し、多様な腫瘍動態を示す腫瘍でもある。この自然退縮には、アポトーシス誘導や分化誘導の関与が報告されており、進行神経芽腫に対して、これらを導く化合物は治療薬となる可能性が期待される。

そこで本論文は、天然物に由来する種々の化合物を用いて、抗腫瘍効果の検討を行った。抗腫瘍活性を有する候補化合物を、indirubin 誘導體、burchellin 誘導體、chalcone 配糖体から見出し、その抗腫瘍効果のメカニズムを明らかにすることで、神経芽腫の新たな治療薬開発への有用性を検討した。

本研究により、神経芽腫に対して上記 3 種類の中に抗腫瘍効果を有する化合物を見出した。

- (1) Indirubin 誘導體 (indirubin 3'-epoxide) は、神経芽腫細胞に対して優れた抗腫瘍活性を示し、アポトーシス細胞死を誘導した。Caspase 活性や caspase-3、-7 のタンパク質量の発現に変化が認められなかったことから、caspase 非依存的なアポトーシスを誘導することがわかった。さらに、そのメカニズム解析を行ったところ、Apoptosis-inducing factor (AIF) の核移行および Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) の断片化による細胞死であることを明らかにした。
- (2) Burchellin 誘導體 (化合物 4) は選択的な腫瘍細胞傷害活性を示し、アポトーシス細胞死を誘導した。Caspase inhibitor による生存率の回復、活性型である cleaved caspase-3、-7、-9 のタンパク質の発現増加から、ミトコンドリアを介してアポトーシスを誘導することがわかった。さらに、増殖などに関わる因子 [extracellular signal-regulated kinase (ERK)、AKT8 virus oncogene cellular homolog (Akt)、signal transducer and activator of transcription 3 (STAT-3)] のリン酸化抑制が認められ、これが細胞死に関与することを明らかにした。
- (3) Chalcone 配糖体 (化合物 6) は選択的な腫瘍細胞傷害活性を示し、G₀/G₁ 期での細胞周期停止を誘導した。化合物 6 の作用により cyclin D の発現を抑制、Rb-E2F 複合体からの E2F の遊離を阻害することから、G₁ 期から S 期への進行阻害を起こすことがわかった。さらに、caspase-3、-7 の活性および PARP の切断により、caspase 経路によるアポトーシスを誘導することを明らかにした。

以上のことから、本研究より上記 3 種の化合物は、神経芽腫に対してそれぞれ異なった経路でアポトーシス誘導することを明らかにしたばかりでなく、神経芽腫に対する新たな治療薬の開発において、リード化合物となることを示している重要な論文でもある。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

平成 30 年 1 月 18 日