

論文の内容の要旨

氏名：飯田由子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Sulforaphaneによる小細胞肺癌株に対する鉄代謝を介した新規細胞死フェロトーシスの検討

小細胞肺癌は肺癌の中でも特に予後不良である。その一因として非小細胞肺癌と比較し、進行してから発見されることが多く、また、有効な薬物治療が少ないことが挙げられる。小細胞肺癌の治療は化学療法が中心となるが、有効な抗癌剤の種類が少ないことに加え、抗癌剤に対して早期に耐性を示すことから長期的な治療効果を望みにくく、新たな抗腫瘍薬の発見やその機序に対する研究が望まれている。

Sulforaphane (SFN) は、ブロッコリーなどの植物に含まれる成分の一種であり、phase-I 酵素の阻害と、Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) - nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) を介した phase-II 解毒酵素の誘導による発癌予防効果の他に、近年、様々な癌においてアポトーシス誘導作用を始めとした抗腫瘍効果が報告され、新規の抗腫瘍薬として期待されている。

細胞死には、従来からプログラム細胞死として知られているアポトーシスの他にネクロプトーシスや、鉄依存的に脂質過酸化を介して細胞死を誘導するフェロトーシスが報告されている。これらの新しく解明されたプログラム細胞死は、その制御により新しい癌治療のターゲットとなりうると思われる。

SFN は様々な癌細胞のアポトーシスを誘導することは報告されているが、小細胞肺癌に対する効果とその機序について検討されていない。このような背景から、本研究は、ヒト小細胞肺癌株 NCI-H69(H69) を用いて SFN による細胞死誘導とその詳細な機序について解析することを目的とした。

H69 を用いて、SFN による刺激下で LDH assay, MTT assay を用いて細胞死誘導作用、細胞増殖抑制作用について検討を行った。次に細胞死に関してその機序を明らかにするために、アポトーシス、ネクロプトーシス、およびフェロトーシス特異的抑制薬（それぞれ z-vad, necrostatin-1, ferrostatin-1）の SFN による細胞死に対する抑制効果を比較検討した。また、鉄キレート剤 (deferroxamine ; DFO) による SFN 誘導性細胞死に対する影響と、脂質過酸化について検討を行った。

H69 細胞において、SFN は濃度依存性に細胞死を誘導し、細胞増殖を抑制した。ferrostatin-1 で SFN による H69 細胞死は有意に抑制され、SFN による小細胞肺癌の細胞死はフェロトーシスによるものであることが示唆された。また SFN による細胞死は DFO で抑制され、脂質過酸化反応が認められることより SFN がフェロトーシス経路に関与していることが示された。

本研究は、SFN が従来の抗癌剤では標的とされていなかった新規プログラム細胞死フェロトーシスにより小細胞癌の細胞死を誘導することを明らかにした。現在までに小細胞肺癌株において SFN による癌細胞に対する抗腫瘍効果を示した報告はなく、その機序にフェロトーシスの関与を示した報告はないため、SFN は小細胞肺癌における新たな治療戦略の一つとしてなりうると思われた。