

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 石原寿光

(副査) 教授 櫻井裕幸 教授 吉野篤緒

教授 増田しのぶ

肺癌の中でも特に予後不良な小細胞癌の治療は、化学療法が中心であるが、有効な抗癌剤の種類が少ないことや耐性を来しやすいことから、困難な場合が多く、新たな抗腫瘍薬の開発が望まれている。飯田由子氏は、ブロッコリースプラウトなどの植物成分の一種で、近年様々な癌細胞に対してアポトーシス誘導作用や細胞増殖抑制作用を始め、血管新生阻害作用、細胞周期停止作用などの多面的な抗腫瘍効果が報告されている sulforaphane (SFN)に注目し、その小細胞癌細胞に対する細胞死誘導作用を検討した。

まず、SFNがヒト小細胞肺癌株 NCI-H69 に対して、細胞死誘導作用と細胞増殖抑制作用を有することを、LDH assay および MTT assay により示した。また、この際の細胞死は、鉄代謝修飾薬である ferrostatin-1 および deferoxamine で阻害され、アポトーシスおよびネクロプトーシスの特異的阻害薬である z-vad および necrostatin-1 では抑制されないことを見出した。このことから、SFNが誘導する細胞死が、最近新たに発見されたフェロトーシスというプログラム細胞死によると考えられた。続いて、SFNによるフェロトーシス誘導の機序を解明するため、NCI-H69の細胞内グルタチオン濃度の解析、lipid peroxidationの解析を行ったところ、SFNがNCI-H69細胞のグルタチオン濃度を低下させ、またlipid peroxidationを増加させることを見出した。一方、フェロトーシスの誘導は、シスチン輸送担体 SLC7A11を阻害することが引き金になるとの報告があることから、シスチン輸送担体である SLC7A11の mRNA 発現を解析し、SFNが SLC7A11 mRNA を約 60%低下させることを見出した。また、SFNによる細胞死誘導に抗酸化ストレス応答に重要な Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)の関与の可能性が報告されていることから、Nrf2をノックダウンした NCI-H69細胞において、SFNの細胞死誘導を解析したが、大きな影響を認めず、SFNの作用は Nrf2に非依存的であると考えられた。

以上のことから、SFNは、SLC7A11の発現を低下させ、その結果としての細胞内グルタチオン濃度が低下する環境で、鉄依存性のフェントン反応が亢進し、増加したリン脂質の酸化シグナルが細胞死を誘導している可能性が示唆された。

これらの知見は、新たな細胞死様態であるフェロトーシスの誘導メカニズムの解明を進めるものであり、また SFNの肺小細胞癌への抗腫瘍効果の可能性、ひいては臨床応用への可能性を広げるものと評価できる。よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成30年2月28日