

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	二村 友史
主 論 文 題 目： 細胞応答を修飾する微生物由来バイオプローブの探索研究				
(内容の要旨) アポトーシス抑制タンパク質 Bcl-xL や小胞体ストレス応答転写因子 XBP1 はがん化と密接に関わる分子であるが、その細胞応答における詳細なメカニズムは不明な点が多い。一方で近年、様々な生命現象を理解するにあたり、化学遺伝学的手法を用いた解析が注目を浴びている。化学遺伝学的手法とは、ある表現型を特異的に生み出す低分子化合物 (バイオプローブ) を探索し、その標的分子と作用機構を明らかにする手法である。そこで本研究では、Bcl-xL 及び XBP1 のタンパク質機能を解明しうるバイオプローブを天然より探索し、化学生物学研究を行った。				
(1) Incednine の発見、構造解析、生物活性 アポトーシス抑制タンパク質 Bcl-2 や Bcl-xL は多くのヒト腫瘍で過剰発現が観察され、がん悪性化との関わりが強く示唆される。これらのタンパク質機能を阻害する物質は抗がん治療薬への応用が期待されるばかりでなく、未だ不明な点の多い Bcl-xL のアポトーシス抑制機構を解明するバイオプローブとしても有効と考えられる。そこで Bcl-xL の機能を阻害する物質を微生物代謝産物より探索した。その結果、 <i>Streptomyces</i> sp. ML694-90F3 株が生産する新規化合物 incednine を発見した。Incednine の構造は各種 NMR スペクトル解析、コンピュータモデリングにより平面及び相対立体構造を決定した。また改良型 Mosher 法、X 線構造解析によりその立体絶対配置を決定した。すなわち incednine は、そのアグリコン中に天然物には珍しい骨格 (エノールエーテル-アミド) を有する新規 24 員環マクロラクタム配糖体であった。 Bcl-xL を過剰発現させたヒト小細胞肺癌 Ms-1/細胞はアドリアマイシンなどの制がん剤に耐性を示すが incednine を処理することによりその耐性を克服した。また incednine は Bcl-xL による Bax 誘導性アポトーシス抑制機能をキャンセルすることがわかった。これまでに報告されている Bcl-2 阻害剤の多くは Bax と Bcl-2 の結合を阻害し Caspase 依存的な細胞死を誘導することで作用を発揮することが知られている。しかし、incednine は Bax と Bcl-xL の結合に影響を与えなかった。さらに incednine と制がん剤の共処理によって誘導される細胞死誘導機構を解析したところ、AIF を介した Caspase 非依存的経路で誘導されることが示唆された。このことから incednine は既知薬剤とは異なるメカニズムで Bcl-xL の機能を抑制していることが示唆され、incednine の標的タンパク質同定による作用機序の解析は新たなアポトーシス制御機構の解明につながると期待される。				
(2) Trierixin の構造解析 小胞体ストレスによって活性化される転写因子 XBP1 は固形がん内部の細胞の生存に重要な役割を果たしていることからがん治療の有効な分子標的と考えられている。そこで小胞体ストレス誘導性 XBP1 活性化阻害物質を探索し、 <i>Streptomyces</i> sp. AC654 株培養上清より目的の活性を有する化合物を単離した。各種 NMR スペクトル解析及び理化学的性状から本化合物の構造決定を行った。その結果、本化合物はメチルチオベンゼネジオール構造を有する新規 triene-ansamycin 系化合物であることが判明し、Trierixin と命名した。				