

氏名	内藤 智春
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第3172号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	抗腫瘍性ヌクレオシドアナログ 1-(3-C-ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)cytosine (ECyd, TAS-106)による RNA 合成阻害を介したアポトーシス誘導機構の解析 - RNase L 活性化経路を標的とした抗腫瘍効果-
論文審査委員	教授 綿矢 有佑 教授 佐々木健二 助教授 金 恵淑

学位論文内容の要旨

1-(3-C-ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)cytosine (ECyd, TAS-106)は、RNA 合成阻害を主作用とした新規抗腫瘍性ヌクレオシドアナログである。これまで、本研究では、ECyd が 28S rRNA 断片化を伴うアポトーシスを誘導することを明らかにし、その rRNA 断片化に RNase L が関与することを示唆した。本論文では、この RNase L 活性化経路がミトコンドリア依存的アポトーシスシグナル伝達系を介し、ECyd の抗腫瘍効果へ影響を与える知見を得た。

ECyd が誘導する 28S rRNA 切断部位は RNase L の認識塩基配列と一致していた。さらに、type I IFN による細胞内 RNase L タンパク質レベルの増加に伴い 28S rRNA 断片化及び ECyd の殺細胞効果が増強された。そこで、RNase L を標的とする siRNA を細胞内にトランスフェクトすると、細胞内 RNase L タンパク質発現抑制に伴い、ECyd によるミトコンドリア膜電位の低下を介するアポトーシスが顕著に抑制された。これは、control-siRNA では見られない RNase L-siRNA 配列特異的効果であった。一方、RNase L により活性化されるアポトーシス関連因子である JNK に対する阻害剤を併用すると、RNase L-siRNA と同様に、ECyd によるミトコンドリア依存的アポトーシスが抑制された。

RNA 合成阻害後の RNase L 活性化機構は明らかではないが、RNase L が、これまで報告されていない抗腫瘍活性を担うアポトーシスシグナル伝達因子となり得る可能性を示したことから、RNA 合成阻害後の RNase L を介する抗腫瘍メカニズムを解明することは、新規抗腫瘍薬の開発において RNase L 関連因子を含む新たな分子標的因子の同定に寄与するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

1-(3-C-ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)cytosine (ECyd, TAS-106)は、RNA 合成阻害を主作用とした新規抗腫瘍性ヌクレオシドアナログである。これまで、本研究では、ECyd が 28S rRNA 断片化を伴うアポトーシスを誘導することを明らかにし、その rRNA 断片化に RNase L が関与することを示唆した。本論文では、この RNase L 活性化経路がミトコンドリア依存的アポトーシスシグナル伝達系を介し、ECyd の抗腫瘍効果へ影響を与える知見を得た。

ECyd が誘導する 28S rRNA 切断部位は RNase L の認識塩基配列と一致していた。さらに、type I IFN による細胞内 RNase L タンパク質レベルの増加に伴い 28S rRNA 断片化及び ECyd の殺細胞効果が増強された。そこで、RNase L を標的とする siRNA を細胞内にトランスフェクトすると、細胞内 RNase L タンパク質発現抑制に伴い、ECyd によるミトコンドリア膜電位の低下を介するアポトーシスが顕著に抑制された。これは、control-siRNA では見られない RNase L-siRNA 配列特異的效果であった。一方、RNase L により活性化されるアポトーシス関連因子である JNK に対する阻害剤を併用すると、RNase L-siRNA と同様に、ECyd によるミトコンドリア依存的アポトーシスが抑制された。

RNA 合成阻害後の RNase L 活性化機構は明らかではないが、RNase L が、これまで報告されていない抗腫瘍活性を担うアポトーシスシグナル伝達因子となり得る可能性を示したことから、RNA 合成阻害後の RNase L を介する抗腫瘍メカニズムを解明することは、新規抗腫瘍薬の開発において RNase L 関連因子を含む新たな分子標的因子の同定に寄与するものと考えられる。

本論文は、博士（薬学）に値する