

氏名	さいじょう けん 西條 憲
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	HDAC 阻害剤であるロミデプシン (FK228) およびその類縁体の PI3K 阻害活性の評価と HDAC/PI3K 2 重阻害剤としての殺細胞 効果に関する研究
論文審査委員	主査 教授 石岡千加史 教授 佐藤 靖史 教授 張替 秀郎

論文内容要旨

Phosphatidylinositol 3-kinase (以下 PI3K) / v-akt murine thymoma viral oncogene homolog (以下 AKT) は、細胞の生存と増殖に関わる主要なシグナル伝達経路である。Class IA PI3K の catalytic subunit である p110 α をコードする *PIK3CA* 遺伝子は、様々ながん種において、高頻度に遺伝子増幅や機能獲得型の点突然変異が報告されている。その結果、PI3K/AKT 経路の異常な恒常的活性化が生じる。ゆえに、PI3K はがん治療における有力な標的分子と考えられており、PI3K 阻害剤の開発が盛んに行われているが、未だ医薬品化されるに至った PI3K 阻害剤はない。そこで、新規の PI3K 阻害剤の探索を行うべく、出芽酵母を用いてスクリーニングを行った。出芽酵母にヒトの p110 α を発現させると細胞増殖障害を生じるが、PI3K 阻害剤を作用させると細胞増殖障害が回避される。この事象を利用し、文部科学省がん特定領域研究・統合がん 化学療法基盤情報支援班より供与を受けた化合物ライブラリーのスクリーニングを行ったところ、ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase, 以下 HDAC) 阻害剤であるロミデプシン (FK228) とその類縁体がヒットした。*in vitro* での PI3K 阻害活性の評価から、これらの化合物が μM レベルの濃度で PI3K の直接阻害活性をもつことを確認した。FK228 類縁体のなかで FK-A5 が最も強い PI3K 阻害活性を示した。また、ヒト培養細胞を用いたウエスタンブロット解析にて、これ

らの化合物が AKT および AKT 経路の下流分子のリン酸化を抑制することを示した。MTT アッセイの結果からは、 μM レベルの FK228 および FK-A5 が HDAC 阻害剤に抵抗性の細胞に対しても強い殺細胞効果を発揮することが示された。また、FACS 解析と PARP のウエスタンブロット解析の結果から、その細胞死がアポトーシスであることが示された。さらに、ウエスタンブロット解析にて μM レベルの FK228 および FK-A5 がアポトーシスを誘導する際にリン酸化 AKT を抑制し、ヒストンの強いアセチル化を生じさせていること、FACS 解析において、 μM レベルの FK228 および FK-A5 によるアポトーシス誘導が HDAC 阻害剤と PI3K 阻害剤を併用することにより再現されることから、その強いアポトーシス誘導能には、FK228 および FK-A5 の HDAC/PI3K 2 重阻害活性が寄与していることが示唆された。構造活性相関の検討から、HDAC 阻害活性を損なうことなく、より PI3K 阻害活性の高い化合物を合成できれば、HDAC/PI3K 2 重阻害剤として、新しいがん分子標的治療薬剤の開発につながる可能性があると考えられる。

