The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	アポトーシス誘導作用を有する微生物由来の抗腫瘍化合物に関する研究
Author(s)	堀口, 隆司
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42835
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　堀口隆司（ほりぐち たかし）

博士の専攻分野の名称　博　士（工　学）

学位記番号　第　15849　号

学位授与年月日　平成13年1月29日

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位論文名　**アポトーシス誘導作用を有する微生物由来の抗腫瘍化合物に関する研究**

論文審査委員　（主査）
教　授　小林　昭雄

（副査）
教　授　吉田　敏臣　　教　授　原島　　俊

論文内容の要旨

本論文は、固形腫瘍の治療薬の開発を目的としてアポトーシス誘導作用を有する微生物代謝産物を検索し、その過経で見出した抗腫瘍活性を有する化合物の生産菌の分類学的および物理学的性質、さらに、生理活性についてまとめたもので、序論、本文3章および総括より構成されている。

序論では、がん化学治療の現状および問題点と、固形腫瘍の治療におけるアポトーシス誘導の意義について述べている。

第1章では，仔牛胸腺由来DNAトポイソメラーゼI（Topo I）の阻害活性をアポトーシス誘導能を指標とした探索で見出した*Microsphaeropsis* sp. FL-16144株の培養液由来のDiketopiperazine系新規化合物TAN-1496Aおよび*Streptomyces* sp. AL-16012株培養液由来のNaphtacenecarboxamide系新規化合物TAN-1518Aについて述べている。そして、両化合物はTopo Iの活性を選択的に阻害し、ヒトがん細胞にアポトーシスを強力に誘導することを見出している。また、TAN-1518Aはマウス実験腫瘍系においてMethA肉腫にも顕著に抑制活性を示し、新たに作製したTopo Iを高発現する分裂酵母変異株でも本化合物が特異的にTopo Iを阻害することを明らかにしている。

第2章では、ヒトがん細胞株WiDrのG_2期停止活性をアポトーシス誘導を指標とした探索で見出した*Streptomyces* sp. CC-13株培養液由来のPolyketide系化合物TAN-1609（Herboxidiene）について述べている。TAN-1609は、ヒトがん細胞にG_2期停止を可逆的に惹起し、それらにアポトーシスを強力に誘導する。また、本化合物がマウス実験腫瘍系においてP388白血病細胞増殖を顕著に抑制することを見出している。

第3章では、ヒト*Cdc25B*フォスファターゼの阻害活性を指標とした探索で見出した*Nocardia* sp. C-14482株の産生する抗腫瘍抗生物質$DnacinB_1$について述べている。本化合物がGSTのN末端とヒト*Cdc25B*の活性ドメインとの融合蛋白質のフォスファターゼ活性を非拮抗的に阻害することを明らかにし、さらに、がん細胞のG_2期停止を惹起してアポトーシスを強力に誘導することを見出している。

総括では本研究の成果および意義を要約し、今後の課題と展望について述べている。

論文審査の結果の要旨

がんは、現在日本人の死因の第一位であり、医療上克服すべき最重要疾患の一つである。その治療法としては、外科的摘出療法や放射線照射による物理的治療法、抗がん剤による化学的治療法がある。その中で、固形腫瘍などの難治療性がん治療に対して新しい作用機作をもつ化学治療剤の開発が強く望まれている。

本論文では、細胞のがん化がアポトーシスに関与する機能分子の異常亢進、機能不全として理解され始めていることに注目し、アポトーシス誘導作用を有する生理活性物質の探索を広く試み、新規化合物を見出している。

その主な成果を要約すると以下の通りである。

1．仔牛胸腺由来DNAトポイソメラーゼI（Topo I）の阻害活性を指標とする生物試験法を確立し、広く微生物培養液を探索して、*Microsphaeropsis* sp. FL-16144株の培養液からDiketopiperazine系新規化合物TAN-1496Aを、さらに、*Streptomyces* sp. AL-16012株の培養液からNaphtacenecarboxamide系新規化合物TAN-1518Aを単離することに成功し、化学的性質を解明している。これら両化合物はTopo Iの活性を選択的に阻害し、ヒトがん細胞にアポトーシスを誘導すること、また、TAN-1518AはTopo Iを高発現している分裂酵母変異株でもTopo Iを特異的に阻害することを明らかにしている。

2．ヒトがん細胞株WiDrのG_2期停止活性を指標とした探索で*Streptomyces* sp. CC-13株の培養液中にアポトーシス誘導活性をもつPolyketide系化合物TAN-1609（Herboxidiene）を見出しており、ヒトがん細胞にG_2期停止を可逆的に誘導することを明らかにしている。そして、マウス実験腫瘍系においてもP388白血病細胞の増殖を顕著に抑制することを見出している。

3．今回確立した生物試験法によって*Nocardia* sp. C-14482株の産生する抗腫瘍抗生物質$DnacinB_1$が、GSTのN末端とヒト*Cdc25B*の活性ドメインとの融合蛋白質のフォスファターゼ活性を非拮抗的に阻害する特異な活性をもつことを見出している。また、本化合物ががん細胞のG_2期停止を惹起し、アポトーシスを強力に誘導することも併せて明らかにしている。

以上のように本論文では、自然界から分離した微生物の培養液から、アポトーシス誘導活性をもつ新規化合物を明らかにするとともに、その作用機作が不明であった$DnacinB_1$の抗がん活性についてその作用機序を明らかにすることに成功し、リード化合物としての発展の可能性を示す貴重な成果を得ている。また、この成果は、今回確立した生物試験法の信頼性を裏書するばかりでなく、アポトーシス活性をもつ化学治療薬の将来的発展に大きく寄与するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。