

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	○甲／乙第 号	氏 名	四方 雄貴
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学教授	農学博士 井本 正哉
	副査	慶應義塾大学教授	工学博士 岡 浩太郎
		慶應義塾大学准教授	博士（地球環境科学） 土居 信英
		慶應義塾大学准教授	博士（工学） 清水 史郎
(論文審査の要旨) 学士（理学）、修士（理学）四方雄貴君提出の学位請求論文は、「Chemical biological studies for the compounds exerting synthetic lethal effect in human tumor cells（合成致死活性を有するがん治療薬シードの化学生物学的解析）」と題し、全4章から成っている。 がんは日本人の死因第1位で、その割合は年々増加している。これまでに多くの制がん剤が開発され、特に近年開発されたがんの分子標的治療薬は、がんの原因と関連する分子を標的とする薬剤であり、一部では画期的な治療効果を示している。しかしながら副作用や薬剤抵抗性、再発などといった多くの課題が未だに残されている。これらの問題を解決する方法として期待されはじめているのが合成致死を利用した治療薬の開発である。合成致死とは、ある2つの遺伝子について片方の遺伝子変異のみでは致死性を示さないが、両方の遺伝子に変異が生じることで致死性を示すという生命現象である。本研究では、合成致死の概念を利用してVCP阻害剤 xanthohumol の抗がん活性のメカニズムの一端を明らかにし、また変異型β-catenin に対して合成致死活性を発揮するがん治療薬シードとして nonactin を見出し、その合成致死活性発現メカニズムの一端を解明した。 第1章は序論であり、これまでのがん治療薬や分子標的治療薬を概説し、また合成致死活性を有する化合物の応用例についての従来研究をまとめている。 第2章では、VCP阻害剤 xanthohumol の <i>in vitro</i> およびマウスを用いた <i>in vivo</i> の抗腫瘍活性を検討した結果を述べている。Xanthohumol に対して高い感受性を示すがん細胞と感受性の低いがん細胞が存在することを見出し、高い感受性を示したがん細胞では xanthohumol 処理によって抗アポトーシスタンパク質 survivin の発現減少が誘導されることを見出した。このことから、survivin が xanthohumol に対する感受性規定因子である可能性が示唆された。また、shRNA スクリーニングによって xanthohumol の感受性を増強させる遺伝子を探索した結果、adenylate cyclase/PKA シグナル伝達経路が survivin の発現制御を介して xanthohumol の抗がん活性を抑制的に制御していることを見出した。さらに adenylate cyclase/PKA シグナルの阻害剤は xanthohumol によって VCP が阻害された細胞に合成致死活性を誘導することを見出した。 第3章では、β-catenin 遺伝子に活性型の変異を有するがん細胞に対して、選択的に細胞死を誘導する化合物、すなわち合成致死を誘導する化合物を放線菌ライブラリーから探索し、小分子化合物 nonactin が目的の活性を有することを見出した。さらに nonactin のミトコンドリア脱共役活性が β-catenin 変異がん細胞に選択的に細胞死を誘導することを明らかにした。その後、nonactin の β-catenin 変異がん選択的細胞死誘導機構を解析した。その結果、β-catenin 野生型がん細胞株に活性型変異β-catenin を強制発現させることで、解糖系強度の指標となる Extracellular Acidification Rate (ECAR)値が減少することを見出したことから、野生型β-catenin 発現がん細胞は Warburg 効果によって生存しているのに対し、変異型β-catenin 発現がん細胞は解糖系を阻害することでミトコンドリア依存的に生存すること、さらに、その結果 nonactin などのミトコンドリア脱共役剤によるミトコンドリアダメージ誘導が変異型β-catenin 発現がん細胞に対して合成致死を誘導することを明らかにした。 第4章では、本研究の結果をベースに、解析ツールおよび薬剤探索系における合成致死活性の有用性や今後の展望を議論し、総括としている。 本論文は、がん治療研究やがんの生存戦略解析における合成致死概念の有用性を示し、今後のがん研究に貢献するものである。よって、本論文の著者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。			
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査会委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学（英語）についても十分な学力を有することを確認した。		

※ ○○ ○○には審査担当者氏名、△△△△には、「上記審査会委員」等と記載する。