

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲 第 号	氏 名	池田 拓慧
論文審査担当者：			
主査	慶應義塾大学教授	工学博士	佐藤 智典
副査	慶應義塾大学教授	博士(理学)	宮本 憲二
	慶應義塾大学准教授	博士(理学)	堀田 耕司
	慶應義塾大学名誉教授	農学博士	井本 正哉
<p>学士(理学)、修士(理学) 池田拓慧君提出の学位請求論文は、「Chemical biological studies of small molecules targeting mutant β-catenin tumor (β-catenin 変異がんを標的とする化合物を用いたケミカルバイオロジー研究)」と題し、全4章から成っている。</p> <p>合成致死とは、あるタンパク質に変異を有するがん細胞に対し別のタンパク質を阻害することで致死性を示す現象であり、特定の変異を有するがんに対して副作用が少なく根治できる可能性を秘めている。本論文では様々ながん種で認められるβ-catenin 変異を標的とし、合成致死誘導剤の探索とケミカルバイオロジー的手法を用いた合成致死誘導機構の解析を行った。</p> <p>第1章(序論)では従来開発されてきた分子標的治療薬の問題点とそれに対する解決策として合成致死誘導剤の可能性を述べている。また、本研究の対象とする Wnt/β-catenin シグナル伝達経路および Wnt/β-catenin シグナルを標的としたこれまでの治療薬開発について概説している。</p> <p>第2章では、変異β-catenin に対する合成致死誘導物質として放線菌培養液より単離した metacycloprodigiosin (mcPG) について述べている。mcPG はβ-catenin 野生型細胞に変異β-catenin を強制発現させることでアポトーシスを誘導し、変異β-catenin に対して合成致死を誘導した。また mcPG は V-ATPase を阻害することを見出し、この V-ATPase 阻害によって変異β-catenin に対する合成致死が誘導されることを見出した。さらに mcPG を作用させるとβ-catenin 変異型がん細胞選択的に death receptor 4 (DR4)の細胞表面発現量が上昇し、その下流で caspase-8 の活性化を介したアポトーシスが誘導されることを見出した。このことから mcPG による変異β-catenin に対する合成致死誘導機構を明らかにした。</p> <p>第3章では、さらなるβ-catenin 変異がんに対する合成致死誘導剤の探索により発見した新規化合物 miclxin について述べている。Miclxin はβ-catenin 変異型 HCT116 細胞選択的にアポトーシスを誘導したが、β-catenin をノックダウンするとアポトーシスがキャンセルされた。このことから、miclxin によるアポトーシス誘導が変異β-catenin 依存的であることを示した。Miclxin アフィニティビーズを用いて結合タンパク質を探索した結果、ミトコンドリア内膜タンパク質複合体構成因子である MIC60 を結合タンパク質として同定した。Miclxin は MIC60 を阻害する世界初の化合物であった。さらに miclxin および siRNA を用いて MIC60 の機能を阻害すると、ミトコンドリア膜電位が低下してミトコンドリア・ストレスが引き起こされること、そのストレス応答の結果として Bcl-2 の発現が減少し、caspase を介さない AIF 依存性アポトーシスが誘導されることを見出し、miclxin によるβ-catenin 変異がん細胞におけるアポトーシス誘導機構を明らかにした。一方、変異β-catenin をノックダウンすることで miclxin による一連のミトコンドリア・ストレスおよびアポトーシスの誘導が阻害されたことから、miclxin による MIC60 の機能不全によるミトコンドリア・ストレスが変異β-catenin 依存的に誘発されると結論づけている。</p> <p>第4章では本研究で得られた内容を総括すると同時に、本研究で見出した本来の細胞増殖や生存への寄与とは異なるβ-catenin の新たな作用について述べている。さらに変異β-catenin 特有の機能を明らかにすることが今後のβ-catenin 変異がんに対する治療薬開発に繋がると締めくくっている。</p> <p>本論文の成果は、ケミカルバイオロジー的手法により、β-catenin 変異がんに対する新しい治療薬開発戦略を提案する有用な知見を得たと考えられる。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。</p>			
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。		