




## 論文審査の要旨および担当者

報告番号	※乙第 <b>123</b> 号	氏名	立田 岳生
論文審査担当者	主査 教授	仁田 一雄	
	副査 教授	石川 正明	
	副査 教授	顧 建園	
(論文審査の要旨)			
<p>生体内のタンパク質や脂質の多くが糖鎖修飾されており、それら生体分子の細胞内における役割を理解するためには、糖鎖を含めた機能の解析が不可欠となっている。動植物から微生物に至るまで、普遍的に存在しているレクチンは、細胞生物学における糖鎖情報の理解に大きく貢献してきた。本論文において著者は、レクザイム(リボヌクレアーゼ活性を有するシアル酸結合性レクチン[sialic acid-binding lectin, SBL])の抗腫瘍作用機序について記述し、DNA を標的とする従来の抗がん剤とは異なる、RNA を標的とする新規の抗がん剤としての臨床応用について考察を加えた。</p> <p>本論文によると著者は、まず、多剤耐性細胞を含む数種のヒト白血病細胞株に対する SBL の有効性およびその作用機序について検討し、SBL が白血病細胞に対して細胞毒性を示すこと、また SBL はがん細胞表面に結合した後、取り込まれ、細胞内で RNA を分解すること、を確認した。さらに、SBL の作用機序として、ミトコンドリア障害、次いで、カスパーゼカスケードの活性化を引き起こし、アポトーシスシグナルを増強することにより、細胞を死に至らしめることを明らかにした。このプロセスには、JNK や p38 の活性化が関与する可能性も示している。また、小胞体ストレスは、がん治療における標的として注目を集めているが、SBL が unfolded protein response (UPR) を誘導することを示し、カスパーゼ-4 の活性化による小胞体ストレス性アポトーシスを誘導することも明らかにした。SBL により誘導されるアポトーシスにおいて、ミトコンドリア障害と小胞体ストレスは、それぞれ独立に誘導されることも明らかにした。</p> <p>次に著者は、難治性腫瘍である悪性中皮腫細胞に対する SBL の有効性と、SBL および tumor necrosis factor related-apoptosis inducing ligand (TRAIL) による相乗的抗腫瘍効果とその作用機序について検討した。悪性中皮腫および正常中皮由来細胞を用いた実験から、SBL が悪性細胞選択的にアポトーシスを誘導すること、さらに、TRAIL との併用により、相乗的にアポトーシス誘導効果を引き起こすことを明らかにした。この併用効果のメカニズムは、ミトコンドリア異常およびカスパーゼ-9 と-3 の活性化を介し、カスパーゼ-8 と Bid の活性化が増強される、一連の amplification loop の活性化によることを示した。また、SBL により誘導されるアポトーシスシグナルに、Bik や Bim あるいは JNK や p38 が関与している可能性も示した。</p> <p>さらに著者は、glycosphingolipid-enriched microdomain に存在することが報告されている Hsp70 が、SBL の抗腫瘍効果に及ぼす影響について検討し、Hsp70 が SBL 受容体と同様に P388</p>			

細胞膜上に発現しており、SBL 誘導アポトーシスが実行期に入る直前に、細胞質のその発現量が著しく増加するという興味深いデータを獲得している。また、quercetin によって、Hsp70 の発現が減少するが、その際に SBL の P388 細胞に対する結合性は変化しないものの、アポトーシスの誘導は抑制されることを明らかにし、Hsp70 が SBL の抗腫瘍効果に密接に関与している可能性を示した。

以上指摘したように、著者の研究は、レクザイム (SBL) の抗腫瘍作用機序として、「細胞表面のシアル酸を含む糖鎖を認識して結合する」レクチン活性と「細胞の生存に必要な RNA を分解する」リボヌクレアーゼ活性の協働により、悪性細胞選択的な抗腫瘍効果を示すことを解明し、さらに、難治性がんとして社会的関心の高まっている悪性中皮腫に対する新たな薬物療法の選択肢として、SBL と TRAIL との併用療法が有効である知見を提供した。従って、多くの実験データに基づいた、これらの知見を記述し、かつ十分な考察を加えた本論文は、博士 (薬学) の授与に値するものと判断される。