

学位論文要旨	
氏名	上村 美優
題目	カツラウリ由来の香気成分による大腸癌細胞の分化誘導に関する研究 (Studies on the differentiation-inducing ability of the aroma compounds isolated from <i>Cucumis melo</i> var. <i>conomon</i> on RCM-1 colorectal cancer cells)
<p>病気によるヒトの死因で「がん」は世界2位にランクされ、2018年には960万人、つまり6人に1人ががんによって死亡したと見積もられている。100種類以上あるがんの中で大腸癌を発症する人は性別を問わず多い。がんの治療には外科的手術や化学療法、放射線療法等が使われ、多くの患者を救ってきた。しかし、副作用に苦しめられる患者も多い。このような背景から、副作用が少ない新たな治療法や抗がん剤の開発が求められている。筆者らのグループは、高分化型のヒト大腸癌細胞株 RCM-1 が作るドームの数の増加を指標として、京都の伝統野菜カツラウリ (<i>Cucumis melo</i> var. <i>conomon</i>) から2種類の含硫物質、3-methylthiopropionic acid ethyl ester (MTPE) と methylthioacetic acid ethyl ester (MTAE) を単離した。しかし、これらの化合物がドーム形成を導くために必要な生理化学的特性も、ドーム形成の分子機構も分かっていない。筆者は、構造活性相関解析により MTPE と MTAE の類似化合物 37 種の中で methylthioacetic acid (MTA) が、最も強力なドーム誘導能を持つと同時に、分子量が最も小さいことを明らかにした。このことは、MTA がドーム形成に必要な最小ユニットであることを示している。マイクロアレイ解析は、MTA が DNA 複製や細胞周期に関連する多くの遺伝子の発現を低下させること、中でも <i>cell division cycle 25A</i> (<i>CDC25A</i>) や <i>cyclin E2</i> (<i>CCNE2</i>) の発現を著しく低下させることを明らかにした。さらに薬理的解析から CDC25A 阻害剤 NSC95397 は、MTA 非存在下で RCM-1 細胞のドーム形成を著しく促進することが分かった。一方、cyclin E2/CDK2 複合体の阻害剤 purvalanol A も、NSC95397 ほどではないがドーム形成を促進した。このことから <i>CDC25A</i> (おそらく <i>CCNE2</i> も) の発現抑制は MTA によるドーム形成誘導の重要なステップの一つであると想像された。また、MTA はドームを誘導する条件で、腸分化マーカー4種 (ALP 活性、DPP4, villin, KLF4) の上昇をもたらした。この結果から RCM-1 細胞で形成されるドームは分化 (様) 組織と考えられた。そこで、さらに特性調査を続けたところ、MTA は濃度依存的にドーム形成 (分化) (0.1-2 mM) を促進することが分かった。また、MTA と酪酸の同時投与によってドーム形成が相加的に高められたことから、MTA と酪酸は同一または類似の経路を介して RCM-1 細胞の分化を誘導すると推察された。さらに高い濃度 (2 mM 以上) で MTA を処理するとアポトーシスマーカー3種 (DNA の断片化、カスパーゼ 3/7 活性、PARP 切断) が上昇した。以上のことから、MTA は RCM-1 細胞のドーム分化を誘導するのみならず、アポトーシスを誘導することが明らかになった。加えて、既知の分化誘導剤 (酪酸と 15d-PGJ2) とアポトーシス誘導剤 (AD と 5-FU) は、RCM-1 細胞に対してそれぞれアポトーシスとドーム形成を引き起こした。MTA の結果と合わせて、このことは、分化誘導とアポトーシス誘導の間には密接な関連があることを示唆する。以上の結果から、分化とアポトーシスの両方を導ける MTA は、大腸癌の分化療法や標準治療法の薬剤候補になりうると考えられた。</p>	