

論文審査の要旨

報告番号	総研第 261 号	学位申請者	多田 浩一
審査委員	主査	武田 泰生	学位
	副査	古川 龍彦	副査
	副査	米澤 傑	副査
			博士 (医学)
			松口 徹也
			郡山 千早

MK615, a *Prunus mume* Sieb. Et Zucc (Ume) Extract, attenuates the growth of A375 melanoma cells by inhibiting the ERK1/2-Id-1 pathway

(青梅からの抽出物 MK615 は、 ERK1/2-Id-1 経路を阻害し悪性黒色腫細胞株 A375 の増殖を減弱させる)

悪性黒色腫は、皮膚、粘膜に発生するメラノサイト由来の悪性腫瘍である。悪性度、転移能共に極めて高いため、手術療法と化学療法が併用されるが予後は非常に悪く、より効果的な治療が求められている。近年、悪性腫瘍の補助療法として、植物由来の天然化合物の抗腫瘍効果が注目されており、これらの多くはその抗酸化作用を介して、細胞増殖の抑制、アポトーシスの誘導等の作用を示すと報告されている。そこで学位申請者らは、抗酸化作用を有することが知られる青梅からの抽出物質 MK615 (ミサトール) の悪性黒色腫細胞株 A375 に対する効果を *in vitro* で検討し、その結果以下の知見が明らかになった。

1. DNA microarray 解析で、A375 細胞の MK615 処理により発現量が変化する遺伝子が 40 種類認められた。その内 the inhibitor of differentiation -1 (Id-1) 遺伝子発現が減弱していた。
2. A375 細胞で Id-1 をノックダウンすると、細胞増殖が抑制され、このとき Bcl-2 の蛋白発現が低下した。
3. A375 細胞を MK615 で処理すると、用量および時間依存性に細胞増殖が抑制され、このとき Id-1 の発現が mRNA、蛋白レベルでの抑制が観察された。
4. A375 細胞を MK615 で処理すると、ERK のリン酸化が用量依存性に抑制された。
5. A375 細胞に MEK 阻害剤である U0126 を投与し ERK のリン酸化を抑制すると、Id-1 発現が mRNA、蛋白レベルで抑制された。
6. A375 細胞を MK615 で処理すると、用量依存性に抗アポトーシス因子である Bcl-2 の蛋白発現が低下した。

MK615 は、抗炎症作用、抗腫瘍作用を発揮することが知られている triterpenoids を豊富に含有しており、多種の癌において、アポトーシスやオートファジーを誘導すること、細胞増殖を抑制することなど、数多く報告されている。また、Id-1 は basic helix-loop-helix motif を持つ転写制御因子で、細胞分化に重要な役割を果たす転写因子を阻害し、細胞分化の阻害、未分化状態の維持及び増殖促進作用を有し、腫瘍の進展、浸潤に関与している。申請者らの研究で、A375 細胞においては活性化した ERK が Id-1 の発現を誘導し、細胞の増殖と Bcl-2 の発現を促しアポトーシスの抑制を誘導していること、また MK615 は ERK のリン酸化抑制を介して Id-1 の発現を抑制することが示された。

本研究は、MK615 が悪性黒色腫治療において有用であることを示した。Id-1 は悪性黒色腫以外の種々の悪性腫瘍でも高発現していることが報告されており、多くの腫瘍に対する抗腫瘍効果が期待され、本研究は非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。