

論文内容の要旨

論文題目：4E-BP1 による腫瘍細胞の 微小環境生存応答の制御

氏名 松尾 純一

腫瘍組織では、低酸素・低グルコース状態といった正常組織には見られない微小環境が存在する。腫瘍細胞の微小環境に対する適応応答として Unfolded Protein Response (UPR) が知られている。UPR を抑制する化合物として見出された Versipelostatatin (VST) や Biguanide 系糖尿病治療薬 (buformin, metformin, phenformin) は、低グルコース選択的に UPR 関連タンパク質の発現亢進を抑制し、さらに細胞毒性を発揮する。このことから、微小環境選択的に作用する抗癌剤としての可能性が期待されている。また、VST においては、低グルコース環境下でタンパク質合成を強く抑制することから、mRNA の翻訳への作用が示唆される。実際に UPR の制御に翻訳開始点の制御が重要であることという報告もある。

UPR 阻害剤の作用機構を明らかにするため、VST のタンパク質合成の抑制作用に着目し、腫瘍細胞株を用いて翻訳開始機構への作用を検討した。その結果、VST は低グルコース環境下で翻訳開始抑制因子である 4E-BP1 を活性化することを見出した。また、buformin、metformin や phenformin でも同様の結果が得られた。UPR 阻害剤による 4E-BP1 の活性化は、mRNA の CAP 構造での翻訳開始複合体の形成を阻害した。これらの結果は低グルコース選択的であり、UPR 阻害剤による UPR マーカータンパク質 GRP78 や ATF4 の発現亢進の抑制と良く合致していた。実際、4E-BP1 の過剰発現により、低グルコース環境下での GRP78 や ATF4 の発現が低下した。逆に siRNA により 4E-BP1 の発現を抑制すると、GRP78 や ATF4 の低グルコース環

境下での発現亢進の促進が認められた。これらのことから、低グルコース環境下で UPR 阻害剤は 4E-BP1 を活性化することが明らかとなった。さらに 4E-BP1 は UPR 制御に関与し得ることがわかった。

一方、AMPK-mTOR 経路による 4E-BP1 のリン酸化調節が知られていることから、mTOR 阻害剤 rapamycin や AMPK 活性化剤 AICAR と UPR 阻害剤との比較を行った。UPR 阻害剤とは異なり、rapamycin では GRP78 や ATF4 の発現亢進抑制は見られず、また、AMPK 活性化剤 AICAR においても、UPR 阻害剤と同定度以上に AMPK を活性化しているにもかかわらず、同定度以上の 4E-BP1 の脱リン酸化は認められなかった。このことから、UPR 阻害剤による 4E-BP1 の脱リン酸化には AMPK-mTOR とは異なった経路による作用が示唆された。