

# 論文審査の結果の要旨

氏名 松尾 純一

Unfolded Protein Response (UPR)は腫瘍細胞の微小環境への適応応答として知られている。このUPRの機構を阻害する抗がん剤としてVersipelostatin (VST)およびBiguanide系糖尿病治療薬(buformin, metformin, phenformin)の作用機序を検討した。従来、VSTは低グルコース下で蛋白質合成を強く抑制する事からmRNAの翻訳への作用が示唆されていた。本研究では、低グルコース環境下でのVSTによる蛋白質合成抑制の分子機構を検討した。その結果、VSTは翻訳開始抑制因子である4E-BP1を活性化する事を見いだした。さらに、4E-BP-1の活性化はmRNAのCAP構造での翻訳開始複合体形成を阻害する事を明らかにし、それがUPRマーカー蛋白質BRP78やATF4の発現更新の抑制と良く相関することを示した。また、4E-BP-1制御へAMPK-mTOR系の関与を検討して、UPR阻害剤による制御は根茎とは異なる事を明らかにした。

以上、本研究成果はUPR阻害作用・細胞毒性を示す薬物の作用機序が、翻訳開始抑制因子4E-BP-1の活性化を介した蛋白質合成抑制による事を初めて明らかにしたものであり、抗がん剤の作用機序に重要な知見を寄与するものであると考えられる。したがって、博士(生命科学)の学位を授与できると認める。