

氏名（本籍）	曾田 翠（大阪府）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第151号
学位授与年月日	平成25年7月10日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	癌マーカーアルドケト還元酵素 1B10 の選択的阻害剤に関する研究
論文審査委員	主査 永瀬 久光 副査 足立 哲夫 副査 稲垣 直樹

論文内容の要旨

癌薬物療法には細胞障害型抗癌剤に加えて癌細胞特有の機能を標的とした分子標的薬が使用されるが、副作用や頻回投与による抗癌剤耐性化など課題は山積している。最近、アルドケト還元酵素（AKR）スーパーファミリーに属するアルドース還元酵素（AR）類似酵素の AKR1B10 は、肺癌や肝臓癌で高発現し、癌細胞の増殖や抗癌剤耐性獲得に関与するので、抗癌剤のみならず抗癌剤耐性克服の補助治療薬の開発における新しい標的として注目されてきた。本研究では、発癌リスク軽減作用あるいは抗癌作用が報告されている非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及び植物成分について、AR と対比して AKR1B10 阻害効果を検討し、見出した AKR1B10 選択的阻害剤の分子モデリングにより本酵素の阻害選択性決定部位を解析し、以下の知見を得た。

1. NSAIDs による AKR1B10 の選択的阻害

種々の NSAIDs のうち、*N*-フェニルアントラニール酸誘導体（flufenamic acid、mefenamic acid 及び meclofenamic acid）が AR に比べて 43 倍以上選択的に AKR1B10 を拮抗阻害（ $K_i = 0.35 - 0.66 \mu\text{M}$ ）したが、tolfenamic acid は阻害も選択性も弱かった。これら薬物で構造の異なるフェニル置換基部分と相互作用する本酵素部位が阻害選択性に関係することが示唆された。

2. 植物成分による AKR1B10 の阻害

癌抑制作用が報告されている以下の植物成分による AKR1B10 阻害を検討した結果、キサントンでは γ -mangostin（ $\text{IC}_{50} = 18 \text{ nM}$ ）、クルクミノイドでは bisdemethoxycurcumin（BDMC, $\text{IC}_{50} = 60 \text{ nM}$ ）、トリテルペノイドでは oleanolic acid（OA, $\text{IC}_{50} = 90 \text{ nM}$ ）が最も強く阻害し、阻害様式はいずれも基質に対して拮抗型となった。 γ -Mangostin、BDMC 及び OA の AKR1B10 阻害選択性は、AR 阻害と比較して、それぞれ、16、85 及び 1370 倍で

あった。OA は、細胞レベルにおいても 1 μ M の濃度から AKR1B10 による代謝を阻害し、mitomycin C 耐性化による AKR1B10 発現上昇に伴う HT29 癌細胞の増殖も抑制した。

3. AKR1B10 の阻害選択性決定部位

Mefenamic acid、 γ -mangostin、BDMC 及び OA の AKR1B10 との結合モデルの構築及び部位特異的アミノ酸置換による阻害度への影響を検討した結果、阻害剤結合に関与する本酵素基質結合部位の 7 アミノ酸残基を同定した。これらのうち、AR と異なる 5 残基 (Gln114、Lys125、Val301、Gln303 及び Ser304) が選択的阻害剤との相互作用に重要であり、これらの残基で形成される領域が AKR1B10 に対する阻害選択性決定部位と考えられた。

以上、選択的 AKR1B10 阻害剤として NSAIDs や植物成分を見出し、本酵素の阻害選択性決定部位も明らかにした。得られた知見は、これらの薬物と植物成分による抗癌作用の新機序を示唆するとともに、今後の AKR1B10 を標的とする抗癌剤の開発に寄与するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

アルドース還元酵素 (AR) に構造類似のアルドケト還元酵素 (AKR) 1B10 は、肝癌や肺癌などの癌マーカーであり、癌細胞の増殖や抗癌剤耐性化にも関与し、抗癌剤開発の新標的とされてきた。本研究では、抗癌作用が報告されている非ステロイド性抗炎症薬や植物成分について、AR と対比して AKR1B10 阻害効果を検討し、*N*-フェニルアントラニル酸系抗炎症薬、 γ -マンゴスチン、ビスデメトキシクルクミン、オレアノール酸が AKR1B10 を選択的に拮抗阻害することを見出した。これらのうち、オレアノール酸は、AKR1B10 阻害選択性が最も高く、細胞レベルにおいても 1 μ M の濃度から AKR1B10 を阻害し、マイトマイシン C 耐性 HT29 癌細胞の増殖も抑制することを明らかにした。また、これらの阻害剤と AKR1B10 との結合モデルの構築及び部位特異的アミノ酸置換による阻害度への影響を検討した結果、AR と異なる 5 残基 (Gln114、Lys125、Val301、Gln303 及び Ser304) で形成される領域が AKR1B10 に対する阻害選択性決定部位であることを示した。以上の知見は、これらの薬物と植物成分による抗癌作用の一機序を示唆するとともに、今後の AKR1B10 を標的とする抗癌剤の開発に寄与するものであり、博士 (薬学) 論文として価値あるものと認める。