A novel screen using the Reck tumor suppressor gene promoter detects both conventional and metastasis-suppressing anticancer drugs (Abstract_要旨)

AUTHOR(S):
Murai, Ryuya

CITATION:
Murai, Ryuya. A novel screen using the Reck tumor suppressor gene promoter detects both conventional and metastasis-suppressing anticancer drugs. 京都大学, 2010, 博士(医学)

ISSUE DATE:
2010-09-24

URL:
http://hdl.handle.net/2433/126778

RIGHT:
京都大学

A novel screen using the Reck tumor suppressor gene promoter detects both conventional and metastasis-suppressing anticancer drugs

(Reck腫瘍抑制遺伝子プロモーターを用いた新たな抗がん剤スクリーニング系の開発)

論文題目

Reckは、活性化RASがん遺伝子により形質転換したマウス線維芽細胞の形質を正常復帰させる遺伝子として単離同定された。これまでの研究から、RECKはマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)を制御すること、多くの悪性腫瘍においてRECKの発現低下が見られる、浸潤、転移、血管新生を抑制することが示唆されている。さらに、活性化RASが遺伝子座上流4.1kbの範囲に存在し、RECKが腫瘍細胞の浸潤、転移を抑制すること、マトリックスメタロプロテアーゼを抑制することが明らかとなった。さらに、活性化RASが、遺伝子座上流4.1kbの範囲に存在するReckプロモーターを活性化することが見いだされ、RECKが発がんに伴って転写レベルで発現制御されていることが示された。以上の事柄を踏まえると、Reckプロモーター活性を上昇させる化合物が見いだされれば、それらを抗腫瘍薬、または転移を抑制し予防するための補助的治療薬として適応できる可能性が考えられる。加えて、それらの化合物は、Reckプロモーター活性の変革を増大させるのにつながる、分子メカニズムに関する知見が得られる可能性が期待される。

しかし、どのような化合物がReckプロモーター活性を増大させるのかについては、これまでほとんど知られていなかった。そこで、本研究では、Reckプロモーター活性を上昇させる化合物のスクリーニング系を樹立し、既知の生理活性低分子化合物880種類を用いたスクリーニングを試みた。その結果、ポジティブコントロール(hypothemycin)よりも高い活性を示す化合物34種が検出されたが、この内、10種が既知の抗がん剤であった。活性が上位の4種を用いた実験から、内在性RECKタンパク質の発現誘導が確認された。また、上位の抗がん剤disulfiramについては、新規に樹立された自然転移モデル系における転移抑制効果が確認された。これらの結果は、本研究で開発されたReckプロモーター・リポーター系および自然転移モデル系が、新規抗がん剤の探索に有用であることを示唆する。また、今回確認された化合物は、Reck遺伝子の転写制御機構解明に役立つものと考えられる。

以上の研究は、新たな抗がん剤の開発に貢献し、分子腫瘍学の発展に寄与するとところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成22年8月2日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。