

## 論文審査の結果の要旨

転写因子 Nrf2 の活性化により誘導される細胞応答

～保護効果の増強と、化学療法に対する感受性の変化～

Cellular Responses Induced by Activation of Transcription

Factor Nrf2: Enhancement of Cytoprotective Effects and

Modulation of Sensitivity to Chemotherapy

論文提出者 西本 翔一 (Nishimoto, Shoichi)

近年の研究から、抗酸化・解毒代謝酵素等の細胞保護に関わる遺伝子の発現制御において、中心的な役割を担う転写因子として **NF-E2 p45-related factor 2 (Nrf2)**が見出された。Nrf2系は細胞保護的に機能することから、Nrf2活性化剤が、酸化および糖化ストレス等の関与が示唆される疾患の治療薬として使用され始めている現状にある。しかし、一方で、がん細胞における Nrf2系の活性化が抗がん剤による薬物治療の妨げとなる可能性が危惧されている。本研究において、申請者は薬学的視点から“Nrf2の光と影”について両側面に注目して研究を行い、新たな知見を見出した。

第1部では、神経細胞における、反応性の高いカルボニル化合物であるメチルグリオキサール(MG)の解毒機構における Nrf2系の関与を明らかにするため、ヒト由来神経細胞株 SH-SY5Yを用いて、MG曝露に対する Nrf2活性化剤の効果について検討した。その結果、カルノシン酸(CA)などの前処理による Nrf2系の活性化が、MGによる神経細胞の毒性発現とそれに伴うタンパク質の修飾(カルボニル化)に対し、防御的に働くことを明らかにし

た。更に、Nrf2系の活性化によって、神経細胞内のGSH量が増大し、グリオキサラーゼ系による代謝効率を促進することでMGによるタンパク質の修飾を抑制し、細胞毒性を軽減していることを初めて明らかにした。

第2部では、急性前骨髄球性白血病(APL)などの化学療法においてNrf2系の活性化がもたらす影響に着目し、APL由来細胞株NB4に対し、抗がん剤である三酸化ヒ素( $As_2O_3$ , ATO)を処理するとき、事前のNrf2系の活性化が与える効果について検証した。その結果、APL由来NB4細胞に対しCAを処理することでNrf2が核内に蓄積し、細胞内GSH量が増大することが判った。更に、CA前処理を行ったNB4細胞にATOを処理するとき、APLに対する殺細胞作用が抑制された。また、CA前処理により細胞内ヒ素が最大濃度に達するまでの時間が短縮されたことから、Nrf2系の活性化はNB4細胞内ヒ素の排出に対して影響を及ぼすと共に、ヒ素の細胞外排出にはトランスポーターであるMRPを介した経路が関与していることを明らかにした。更にGSH合成を阻害するBSOを前処理することで、CAによる細胞内GSH量の増大は抑制され、それに伴いヒ素蓄積抑制効果が消失したことから、Nrf2活性化剤はGSH量を増大させることでMRPの基質となるAs-GSH複合体の生成を促し、ヒ素を活発に排出することで、ATOによる抗がん作用を減弱することを示唆した。

以上のように、申請者は、神経細胞に対するMGの毒性に着目し、その毒性の抑制にNrf2系が関与し、GSH合成の促進が解毒機構において重要な位置を占めることを示した(第1部)。その一方で、APL由来細胞におけるNrf2系の活性化はGSH合成を促進することで、異物である抗がん剤の排出速度を高め、その感受性を低下させることを証明した(第2部)。

以上の成果から、本研究は、サプリメントに止まらず医薬品としての開発が進められているNrf2活性化剤のカルボニルストレス性疾患への適用

の可能性を示した。更に、本研究によって、今後、腎疾患、神経変性疾患などに対する医薬品として Nrf2 活性化剤が認可を受け、使用される際に、同時に服用する他の医薬品の効果に影響を与える可能性が明確にされたことにより、Nrf2 系を適切にコントロールすることに留意した薬物治療が重要であることを示唆した。従って、臨床の場において、Nrf2 を活性化する医薬品あるいはサプリメントの、他の薬物との併用における弊害について注意を喚起したというトランスレーショナルリサーチとしても、本研究は博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものと認めた。

平成 29 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

小笠原裕樹 印

副査 明治薬科大学 教授

石井 一行 印

副査 明治薬科大学 教授

兎川 忠靖 印