

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成29年 4月25日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 群馬大学大学院理工学府  
職 名 准教授  
研究代表者 山田 圭一

下記のとおり平成28年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 16035 )

1. 共同研究課題名	膵臓がん特異的な細胞死誘導化合物の合成と解析			
2. 共同研究目的	RAS 変異を有する膵がんの細胞死を誘導する薬剤を合成し、その細胞死誘導機序を解明するとともに、共同研究担当教員が保持するアッセイ系を利用して新規抗腫瘍化合物を探索する。			
3. 共同研究期間	平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 山田 圭一	群馬大学大学院理工学府	准教授	研究全体の統括	
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	内分泌制御分野	氏 名	鳥居 征司

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同研究計画

膵がんの9割を占める膵管腺がんは、遺伝子異常の蓄積が起こす多段階発癌で発生する。KRAS の活性化は膵がん発生のドライバーであり、がん特有の代謝変化(リプログラミング)を誘導している。近年こうした癌特有の代謝機構を利用した薬物開発が進展してきている。FIN は鉄依存性の新規細胞死フェロトーシスを誘導する抗腫瘍化合物の総称で、FIN によるフェロトーシスの実行には Ras がん細胞特異的な代謝機構が関わりと考えられている。本研究では、FIN が誘導する細胞死の機構解析に資する新規プローブを合成し、共同研究者の鳥居氏が保有する様々な膵がん細胞株を用いて評価を行う。

I 型 FIN (Erastin, Sulfasalazine, Sorafenib, etc.)は、Ras がん細胞が高発現する細胞膜のシスチン輸送体(System Xc-)を阻害することでグルタチオン合成を阻害し、GSH 依存性の脂質還元酵素 GPx4 の働きを弱め、過酸化脂質の蓄積による細胞死を引き起こす。申請者はII型 FINとして GPx4 を直接阻害する化合物 RSL3 を合成し、その機能を解析してきた。本研究ではまず、脂質酸化酵素リポキシゲナーゼを活性化する化合物の合成を行い、III 型 FIN として、その評価を行う。

## 7. 共同研究の成果

種々の阻害剤を用いた結果から、リポキシゲナーゼ・メンバーのうち 15-リポキシゲナーゼに焦点を当て、これを活性化する低分子薬剤(以下、15L-Act)合成した。15L-Act はジベンジリデンシクロヘキサノンを出発原料として3工程全収率29%で合成した。合成の確認は各種 NMR 及び質量分析にて行った。

得られた 15L-Act を RAS 癌細胞に使用したところ、低濃度ではほとんど変化を与えず、高濃度処理で20時間以降にアポトーシスを誘導した。興味深いことに、FIN と同時に使用すると、FIN 単独に比べ明らかに細胞死を促進し、フェロトーシスの特長を示した(論文投稿中)。詳細な作用機序の解析は現在も進行中である。本研究結果は、薬剤の併用が癌の効果的治療につながる可能性を示唆している。

## 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

### <論文>

1. Torii S, Shintoku R, Kubota C, Yaegashi M, Torii R, Sasaki M, Suzuki T, Mori M, Yoshimoto Y, Takeuchi T, Yamada K.  
“An essential role for functional lysosomes in ferroptosis of cancer cells.”  
*Biochem. J.*, **473**, 769-777.(2016) .

### <学会発表>

1. 神徳亮介,久保田知里,好本裕平,山田圭一,鳥居征司, がん細胞に新規細胞死フェロトーシスを促す鉄依存性活性酸素種の解析, 日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会, 京都, 2018 年 6 月 17 日
2. 久保田知里,神徳亮介,好本裕平,山田圭一,鳥居征司, Increased endolysosomal ROS production in RAS cancers provides modest selectivity against an iron-dependent form of cell death, 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, 2018 年 9 月 25 日