

天然化合物 OSW-1 の抗腫瘍作用機構の解明を目指して

～PI4P 蓄積を伴うミトコンドリア依存性アポトーシスの解析～

理学研究科 生命科学専攻

◎D2 といで まりか 都出 茉莉花、准教授 ささき かなえ 佐々木 桂奈江、教授 よしだ ひでろう 吉田 秀郎

キーワード

天然化合物、抗腫瘍作用、ゴルジ体、PI4P、アポトーシス



研究概要

OSW-1 は、がん細胞特異的に細胞死を誘導する作用が報告されている植物由来の天然化合物です。しかし、OSW-1 が細胞を死に至らせる仕組みには、未解明な点が残されています。ゴルジ体は細胞内でタンパク質の加工と輸送を担う細胞小器官です。OSW-1 がゴルジ体と小胞体の膜間で働く脂質輸送タンパク質 OSBP を阻害することで、ゴルジ体に膜脂質 PI4P が過剰に蓄積することが先行研究でわかりました（この状態を「ゴルジ体ストレス状態」と呼びます。）（図 1, 2）。

本研究では、ゴルジ体ストレス状態でアポトーシスの実行因子である Caspase-3 が活性化し、Caspase 阻害剤によって細胞死が抑制されることを確認しました。さらに、ミトコンドリアを介したアポトーシスに必要な Bax と Bak を欠損させると、細胞死が抑制されました。

以上より、OSW-1 による細胞死はゴルジ体への PI4P 蓄積を起点とし、ミトコンドリアを介したアポトーシスによって進行すると考えられます（図 3）。現在は、ゴルジ体からミトコンドリアへ細胞死シグナルが伝わる仕組みを解析しています。

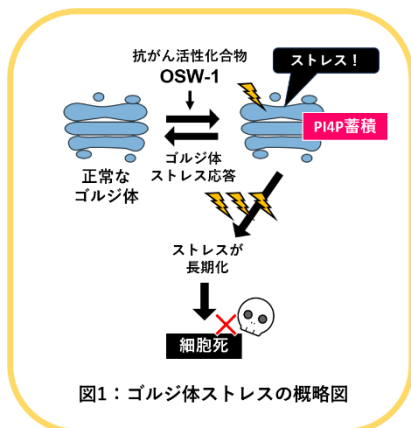


図1：ゴルジ体ストレスの概略図

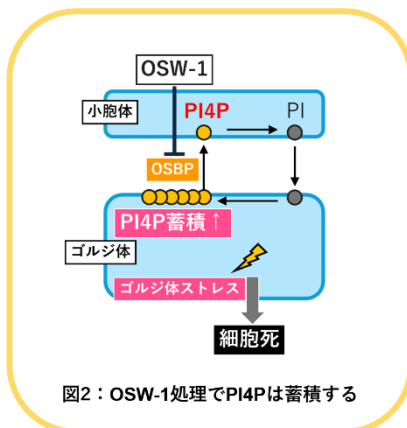


図2：OSW-1処理でPI4Pは蓄積する



図3：OSW-1はミトコンドリア経由のアポトーシスを誘導する

アピールポイント

- ・抗腫瘍活性をもつ天然化合物 OSW-1 について、ゴルジ体の脂質異常からミトコンドリアを介した細胞死に至る経路を明らかにしつつあります。
- ・ゴルジ体とミトコンドリアを結ぶ未解明の細胞死シグナルを明らかにすることで、将来的には天然化合物の作用機序の理解や新しい創薬標的の探索に貢献できると考えております。
- ・これらの研究成果を含む研究発表は第 48 回分子生物学会をはじめ計 6 回の学会において発表している。また、研究成果の一部は査読論文（Sasaki, Toide et al., (2024) J. Biol. Chem.）（発表者は第 2 著者）に掲載されています。