

Plakevulin A のアポトーシス誘導メカニズムの解析

○伊林優花¹・古田将照¹・樺澤美咲¹・古波津春希¹・金丸佳織²・中村由和²・大和屋健二³・中田一弥⁴・友重秀介⁵・大金賢司⁶・古山祐貴²・倉持幸司² (¹東理大院創域理工、²東理大創域理工、³明大農、⁴東農工大農、⁵東北大院生命、⁶お茶大理)

Analysis of the mechanism of action of plakevulin A for its apoptosis-inducing activity (Graduate School of Science and Technology, Tokyo University of Science¹, Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science², School of Agriculture, Meiji University³, Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology⁴, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University⁵, Faculty of Science, Ochanomizu University⁶)
IBAYASHI, Yuuka¹; FURUTA, Masateru¹; KABASAWA Misaki¹; KOHATSU Haruki¹; KANEMARU Kaori²; NAKAMURA Yoshikazu²; YAMATOYA Kenji³; NAKATA Kazuya⁴; TOMOSHIGE Shusuke⁵; OHGANE Kenji⁶; FURUYAMA Yuuki²; KURAMOCHI Kouji²

Plakevulin A は *Plakortis* 属の海綿から単離された天然物である¹。我々は、plakevulin A がヒト急性前骨髄性白血病由来 HL-60 細胞に対してアポトーシスを誘導することを見出した。また、plakevulin A のビオチン化誘導体を用いたプルダウンアッセイにより、結合タンパク質の1つとして HSD17B4 を同定することができた (Figure 1)。さらに、plakevulin A が IL-6 刺激による STAT3 リン酸化を抑制することを見出した (Figure 2)。

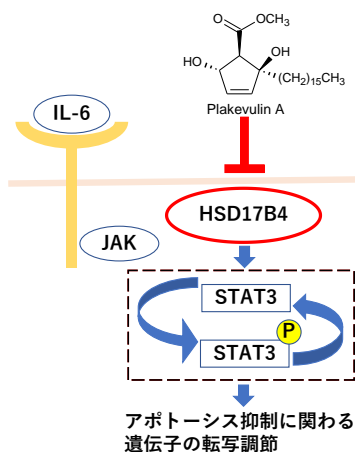


Figure 1. Plakevulin A の推定作用機構

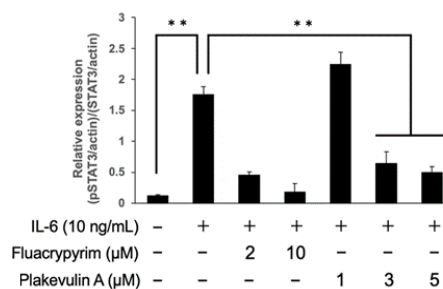


Figure 2. STAT3 リン酸化に対する plakevulin A の作用

リン酸化 STAT3 はアポトーシスの抑制に関与するタンパク質の発現誘導を通じ、がん促進作用を示す²。HSD17B4 は STAT3 のリン酸化に関与することが報告されていることから³、plakevulin A は HSD17B4 を介して STAT3 のリン酸化を抑制することでアポトーシスを誘導することが考えられた。そこで、HSD17B4 の STAT3 のリン酸化への関与を実証するため、HSD17B4 を標的とした siRNA をヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞に導入したところ、遺伝子およびタンパク質レベルで HSD17B4 が発現抑制されていることを確認した。現在、HSD17B4 を標的とした siRNA を導入した HeLa 細胞で STAT3 リン酸化が抑制されるかどうか調べている。今後、HSD17B4 が STAT3 のリン酸化に関与していることを検証し、そのメカニズムを調べることで plakevulin A の作用機構を解明することを目標としている。

1. Tsuda, M.; Endo, T.; Perpelescu, M.; Yoshida, S.; Watanabe, K.; Fromont, J.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1137–1141.
2. Huang, B.; Lang, X.; Li, X. *Front.* **2022**, *12*, 1023177.
3. Lu, X.; Kong, L. G.; Wang, X.; Liu, W. R.; Ma, P. P.; Jiang, L. L. *Oncol. Rep.* **2019**, *41*, 2009–2019.