

講演番号：2E3p05

講演日時：3月25日 14:34～ 1号館 E3 会場

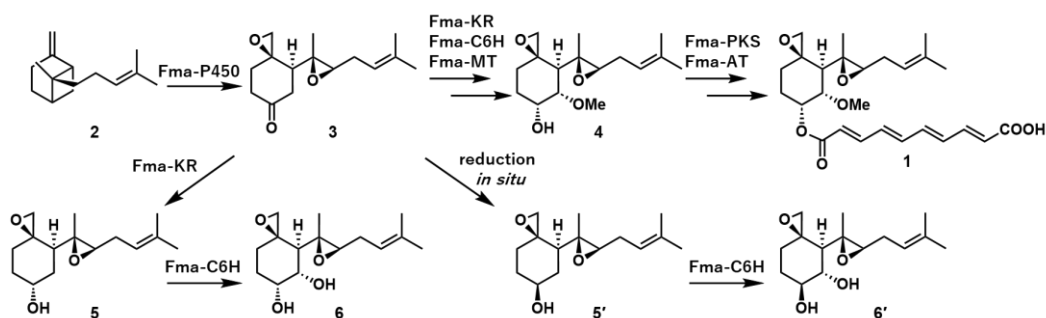
## 抗腫瘍性抗生物質 fumagillin 生合成遺伝子のウイルス発現系による新規抗がん遺伝子治療法の確立 Establishing gene therapy by expression of biosynthetic genes responsible for the formation of anticancer agent fumagillin

○根岸 天都、恒松 雄太、佐藤 道大、渡辺 賢二 (静岡県大薬)

○Takato NEGISHI, Yuta TSUNEMATSU, Michio SATO, Kenji WATANABE (Univ. of Shizuoka)

強力な生物活性を有する天然物であっても、標的細胞のみにその効果を発揮させることは困難である。天然物をヒト細胞内で生産させることができれば、革新的な天然物による治療法へとつながる。我々はこれをコンセプトに、強力な血管新生阻害剤でがん細胞増殖抑制効果による抗がん剤として期待される天然物 fumagillin (**1**) のヒト細胞内 *de novo* 合成を試みた。本研究では、**1** のセスキテルペン部分を持つ化合物 **4** のヒトがん細胞での生合成を目指した。はじめに、*fma-TC*、*fma-P450* を HeLa 細胞へ導入し、細胞内の FPP を基質とした化合物 **3** の生合成を行った。その結果、**3** の 5 位が還元された天然物の立体とは逆の化合物 **5'** の生産が確認できた。これは、**2** から **3** への反応が進行した後、細胞内在性の還元酵素により 5 位カルボニル基の立体選択的還元反応が進行し、生成したものと考えられた。そこで、5 位カルボニルの還元を担う *fma-KR* による変換反応を試みた。しかしながら、*fma-KR* の細胞内での発現は確認できなかったため、6 位の水酸化を触媒する *fma-C6H* を細胞に導入し、化合物 **6'** (FR65814) の生産を試みた。その結果、**6'** が生合成され、その生合成によって誘導された細胞死が認められた。

We have attempted to establish a basis of *de novo* biosynthesis of natural products in human cells. In this study, we aimed to biosynthesize fumagillin (**1**), which is a potent angiogenesis inhibitor produced by *Aspergillus fumigatus*, in human cancer cells. First, *fma-TC* and *fma-P450* were introduced into HeLa cells to biosynthesize compound **3** using intracellular FPP as a substrate. We found the production of compound **5'**, in which the 5-position of **3** was reduced. Next, we attempted the conversion reaction by *fma-KR*, but we could not confirm the expression of *fma-KR* in the cells. Then, we introduced *fma-P450* and *fma-C6H* into cells to produce compound **6'** (FR65814), which was reported to possess the inhibitory activity of cell proliferation. As a result, the cells expressing these genes and producing compound **6'** showed a cell death phenotype.



gene therapy, natural products, heterologous biosynthesis

発表責任者：渡辺賢二 (kenji55@u-shizuoka-ken.ac.jp)