

審査結果の要旨

氏名 デオカリス カスター

本研究ではHsp70ファミリーに属するシャペロンタンパク質であるMortalinの活性を調節してやることで正常細胞や癌細胞において老化現象を制御できる可能性を見出すことに成功した。Mortalin (mtHsp70/GRP75/PBP74) はマウスにおいてはまったく反対の機能を持つ2種類のアイソフォームが存在し、Mortalin-1 (mot-1)は細胞に老化現象を引き起こすが、Mortalin-2 (mot-2) は繊維芽細胞や線虫では寿命延長効果を持つことが報告されている。これらのタンパク質の活性をコントロールすることで、細胞の老化速度を制御できる可能性がある。

第1章では、これまでの細胞の不死化、老化に関する研究全般を概観し、関連する発癌機構全分野における本研究の位置づけを明らかにした。

第2章では様々な癌組織や癌細胞株についてMortalinの発現量を測定し、ほとんどのヒトの癌においてMortalinの発現が増長されていることを明らかにした。また癌の悪性化との相関性も確認され、Mortalinが癌治療の標的となりえることを示したものである。この結果に基づき、第3章では2つのMortalinアイソフォームについて詳細な解析を行った。2種類のMortalinは2つのアミノ酸変異を持つのみであるが、mot-1はシャペロン活性を発揮する上で重要な蓋構造に変異が見られ、シャペロン活性が低下していることが明らかとなった。

第4章ではMortalinの特異的阻害剤であるMKT-077が癌細胞の老化を引き起こすことを示した。これはMortalinを過剰発現した癌細胞の持つシャペロン活性を阻害することで癌細胞だけを特異的に標的とすることができることを示したものであり、新しい抗癌治療薬の可能性を広げるものである。

第5章ではMortalinを標的とした抗癌治療におけるMortalinワクチンの有用性について考察した。感染性バクテリアの持つHsp70ホモログに対する抗体はMortalinに対しても交差性を示し、結果として癌の発症が抑制されている可能性が示された。これをさらに発展させた「Mimotope-Hormesis」というまったく新しい仮説を提唱した。

第6章ではこれまでのヒトの寿命決定要因についての研究に触れ、老化に伴い蓄積される老廃物の代謝とMortalinの関連について考察した。その上で第7章では化学物質シャペロンとして知られるグリセロールとMortalin、プロテオソームの関連性を明らかにした。グリセロールはMortalinとプロテオソームの発現上昇を介して細胞の酸化ストレスや熱ストレスへの抵抗性を上げる作用があることを示した。以上の成果は、癌細胞に老化を引き起こしたり、逆に細胞の老化を遅らせたりすることへの応用が期待される重要なものである。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。