

論文内容の要旨

論文題目「膠芽腫がん幹細胞におけるヒストン脱アセチル化酵素 SIRT2 の機能解析」
(Characterization of the histone deacetylase SIRT2 in glioblastoma cancer stem cells)

氏名 船戸 洸佑

膠芽腫 (glioblastoma multiforme) は、最も悪性度が高い脳腫瘍である。周辺組織への浸潤性が高く、手術での全摘出は困難であり、診断後の 5 年生存率は 10% を切る。近年、がんを構成する細胞の中でも、高い造腫瘍能を持つものはごく一部であり、それらは自己複製能や多分化能といった幹細胞様の性質を持つことが明らかとなった。これらの細胞はがん幹細胞と呼ばれ、他のがんと同様に膠芽腫においても、その存在が確認されている。また、がん幹細胞は、抗がん剤や放射線に対して抵抗性を持つことから、がん再発の主要因であると考えられており、がん幹細胞を標的とした新たな治療法の確立が求められている。

本研究では、ヒト膠芽腫検体より樹立した膠芽腫がん幹細胞株を用い、脱アセチル化酵素である SIRT2 が、膠芽腫がん幹細胞の増殖および造腫瘍能を制御していることを明らかにした。まず、膠芽腫がん幹細胞において、SIRT2 の機能を RNAi 法および特異的阻害剤によって抑制すると、スフィア形成率や増殖速度が顕著に低下した。さらに、SIRT2 機能抑制細胞を免疫不全マウスの脳内へ移植した結果、腫瘍形成が有意に抑制されることが分かった。またこのとき、PUMA、NOXA といったアポトーシス促進因子や GADD45 などの細胞周期停止に関わる遺伝子の発現が亢進していた。また、SIRT2 発現抑制による膠芽腫がん幹細胞の増殖抑制に、p73 が介在することを見出した。SIRT2 は p73 遺伝子の C 末端領域に結合し、その領域にあるリジン残基を脱アセチル化する。つまり、SIRT2 は p73 の機能を抑制することで、膠芽腫の増殖と生存を正に制御していると考えられた。加えて、膠芽腫では p53 の失活変異が高頻度に見られることから、p53 経路を代替する p73 の活性化は、膠芽腫に対する有効な治療戦略となる可能性を有していると考えられる。以上の結果より、SIRT2 は膠芽腫に対する治療の標的として有望であり、SIRT2 の阻害剤は、新しい抗がん剤のリード化合物として極めて有用であると考えられる。