

論文審査の結果の要旨

氏名 船戸 洸佑

本論文では、ヒト検体より樹立した膠芽腫がん幹細胞株を用いて生化学的解析を行い、膠芽腫がん幹細胞の増殖および造腫瘍能における、ヒストン脱アセチル化酵素 SIRT2 の機能が述べられている。

まず序論として、本研究の研究材料である膠芽腫がん幹細胞についてのレビュー、先行研究の内容と本研究を始めた端緒の説明、加えて、本研究で注目した遺伝子である SIRT2 と p73 についてのレビューが述べられている。

次の章では、論文提出者が行った実験の概要と結果が述べられている。まず前半部分において、SIRT2 が膠芽腫がん幹細胞の増殖や造腫瘍能に重要な役割を果たしていることを明らかにした。膠芽腫がん幹細胞において、脱アセチル化酵素である SIRT2 の発現を RNAi 法や特異的阻害剤によって抑制すると、スフィア形成能や細胞数が顕著に減少した(2-2、2-5)。その中でも特に、SIRT2 の発現抑制が、がん幹細胞依存的にアポトーシスを誘導するという結果は、幹細胞特異的な SIRT2 の機能を示唆するもので非常に興味深い。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た(2-4)。

後半部分においては、SIRT2 による膠芽腫がん幹細胞の増殖制御の分子メカニズムとして、SIRT2 が p53 ファミリーのひとつである p73 の転写活性を抑制していることを明らかにした。SIRT2 は p73 の C 末端領域に結合し、その領域に存在するリジン残基を脱アセチル化した(2-8、2-9)。さらに、これらのリジン残基をアルギニンに置換した変異体では、ターゲットの転写活性や、膠芽腫がん幹細胞の増殖を抑制する効果が減少していた(2-10)。これらの結果から、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。

第3章では、得られた結果に基づいた考察として、本研究の重要性、本研究によって新たに明らかとなった問題点、加えて、今後の研究の方向性が述べられている。

がん幹細胞は、発展途上の分野である。近年の研究によって、がん幹細胞の特徴の解明は進んだが、その幹細胞性や造腫瘍性を制御する分子メカニズムには未解明の部分が多い。その中であって本論文は、がん幹細胞の造腫瘍性を制

御する新しい分子メカニズムを明らかにしており、非常に重要な研究である。また、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、臨床への応用という観点から見ても、非常に興味深い研究であると言える。さらに本論文から、論文提出者は研究を遂行する上で、十分な見識と技能を備えていると判断できる。

従って、博士(理学)の学位を授与できると認める。