

論文審査の結果の要旨

氏名 姜 大天

ヒストンメチル化酵素・脱メチル化酵素により、ヒストンのリジン残基のメチル化レベルが調節され、その結果遺伝子の発現調節を介して発生や分化などに重要な役割を担っていることはよく知られている。近年多くのがん組織でヒストンメチル化酵素・脱メチル化酵素の発現が亢進し、発癌過程に重要な役割を担っていることが明らかになっている。ヒストンメチル化酵素の一つである WHSC1L1 は、これまでヒストン H3 の lysine36 をメチル化することが報告されているが、WHSC1L1 によるヒストンタンパク質修飾の生理的意義、特にヒトがん化における役割に関しては殆ど解明されていない。Kang らはガン組織における発現解析の結果、ヒストンメチル化酵素 WHSC1L1 のが多種のヒトがんで発現亢進することを明らかとし、さらにその生理的な意義について機能解析を行った。

がん特異的に過剰発現を示すヒストンメチル化酵素およびヒストン脱メチル化酵素を探索するために、膀胱がん臨床検体 120 例から RNA を単離後、定量的 RT-PCR で発現解析を行った結果、正常細胞の発現量よりがん細胞での発現が顕著に高いヒストンメチル化酵素 WHSC1L1 を同定した。また cDNA マイクロアレイ解析及び免疫組織学的解析により、WHSC1L1 は肺がん、肝臓がん、慢性骨髄性白血病などでも高発現していることが明らかとなった。WHSC1L1 の発現を特異的に阻害する siRNA を膀胱がん細胞及び肺がん細胞株に導入したところ、有意にがん細胞の増殖が抑制された。これは、WHSC1L1 ががん細胞の増殖において重要な役割を担っていることを示唆する結果である。さらに WHSC1L1 が過剰発現したがん細胞で H3 のメチル化レベルを検討した所、H3K36 di-methylation が顕著に亢進している事が分かった。この結果はがん細胞で H3K36 のメチル化の亢進を同定した初めての報告である。

さらに、WHSC1L1 が細胞周期に及ぼす影響を調べるためにフローサイトメトリー解析を行った結果、siRNA にて WHSC1L1 をノックダウンしたた癌細胞株では G2/M 期の増加が見られた。さらに WHSC1L1 により制御される遺伝子の同定を目的として、SW780 細胞と A549 細胞を用いて WHSC1L1 をノックダウン後の遺伝子発現解析を Affymetrix®社の GeneChip®を用いて行った。その結果、WHSC1L1 によっ

て制御される 42 遺伝子が同定された。42 遺伝子中に G2/M 期移行に重要な *CCNG1* および *NEK7*が含まれており、WHSC1L1 がこれらの標的遺伝子発現を調節することにより G2/M 期移行を制御する可能性が考えられた。

以上本論文において、ヒストンメチル化酵素 WHSC1L1 が種々の癌組織で発現が亢進している事、また WHSC1L1 は *CCNG1*や *NEK7*などの下流遺伝子の発現を制御することで G2/M 期における細胞周期進行を促進し、細胞の悪性化に重要な役割を果たす可能性があることが解明された。この結果は、ヒストンメチル化酵素 WHSC1L1 の特異的阻害剤開発などにより、新規がんの分子標的治療薬の創生につながり、臨床応用の側面でも大変重要な知見であると考えられる。

本論文は、Hyun-Soo Cho、豊川剛二、小暮正晴、山根由香、岩井裕希子、速水晋也、角田達彦、Helen I. Field、松田浩一、David E. Neal、Bruce A. J. Ponder、前原喜彦、中村祐輔、浜本隆二との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が充分であると判断する。したがって、博士(生命科学)の学位を授与できると認める。

以上 1281 字