

氏 名	笹 川 由 香
学 位 の 種 類	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	論 農 博 第 2499 号
学位授与の日付	平 成 15 年 11 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Studies of Antitumor Effects of FK228, a Novel Histone Deacetylase Inhibitor, in Mouse Models of Human Tumors and its Mechanism Analysis (新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤FK228のヒト腫瘍モデルマウスに対する抗腫瘍効果とその作用機作に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 宮 本 元 教 授 今 井 裕 教 授 佐 々 木 義 之

論 文 内 容 の 要 旨

新規のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるデブシペプチド (FK228) は、新たなメカニズムに基づく抗癌剤として期待されている。ヒストンのアセチル化は、ヒストンN末端領域のリジン残基で起こり、ヒストン脱アセチル化酵素により脱アセチル化の方向へ、ヒストンアセチル化酵素によりアセチル化の方向へ制御されている。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、ヒストンをアセチル化の方向へ傾けることにより、染色体の構造や遺伝子の発現を変化させ、抗腫瘍効果を発揮すると予測されているが、その作用機作は今なお不明である。

本研究は、FK228のヒト造血系腫瘍および固形腫瘍に対する抗腫瘍効果およびその作用機作を調べ、その特徴および臨床における有用性を明らかにすることを目指した。

本論文は6章より構成されており、主な内容は以下に示すとおりである。

1章では、ヒストンのアセチル化およびヒストン脱アセチル化酵素阻害剤についての、現在までの研究成果をとりまとめるとともに、本研究の概要を簡潔に述べている。

2章では、FK228のヒトリンパ腫に対する抗腫瘍効果およびその作用機作を検討した。その結果、FK228はヒトリンパ腫U-937を移植した重症複合免疫不全マウスの生存期間を有意に延長すること、U-937細胞のアポトーシスや細胞分化を誘導し、細胞周期を停止させることが明らかになった。さらに、FK228はU-937細胞内のp21およびゲルゾリンの遺伝子の発現を増強すること、p21遺伝子のプロモーター領域においてヒストンのアセチル化を増強することが分かった。

3章では、FK228のヒト固形腫瘍に対する抗腫瘍効果と、腫瘍内のp21およびc-myc遺伝子の発現との関係を検討した。その結果、FK228はヌードマウスに移植したヒト固形腫瘍のうち、前立腺腫瘍PC-3の増殖を著しく抑制すること、この増殖抑制は、腫瘍内のp21遺伝子の発現増強、およびc-myc遺伝子の発現抑制を伴うことが明らかになった。

4章では、FK228のヒト固形腫瘍に対する抗腫瘍効果の作用機作を検討した。その結果、FK228はPC-3細胞のアポトーシスを誘導すること、細胞周期を停止させることが明らかになった。さらに、FK228はp21遺伝子のプロモーター領域において、ヒストンのアセチル化を増強することが分かった。

5章では、FK228のヒト固形腫瘍に対する抗腫瘍効果と、血管新生因子の発現との関係を検討した。ヌードマウスに移植したFK228高感受性の前立腺腫瘍PC-3と、低感受性の腎臓腫瘍ACHNとの比較の結果、FK228はPC-3腫瘍内でのみ、血管内皮細胞増殖因子および塩基性線維芽細胞増殖因子の発現を、遺伝子あるいは蛋白質レベルで抑制することが明らかになった。さらに、FK228は血管内皮細胞増殖因子の遺伝子のプロモーター領域において、ヒストンのアセチル化を増強することが分かった。

6章は、本研究のまとめである。すなわち新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるFK228は、アポトーシスや細胞分化の誘導、細胞周期の停止、血管新生因子の抑制を介して、ヒト造血系腫瘍や固形腫瘍に抗腫瘍効果を示すことを解明した。また、これらの作用はヒストンのアセチル化を介した遺伝子の発現変化によることが示された。さらに、FK228はヒストン

脱アセチル化酵素阻害剤の特徴である、遺伝子の発現を変化させることにより、抗腫瘍効果を示すことが確認できた。このことから、FK228による標的遺伝子の発現変化を利用して、薬剤感受性を予測できる可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

新規のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるデブシペプチド (FK228) は、新たなメカニズムに基づく抗癌剤として期待されている。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、ヒストンをアセチル化の方向へ傾けることにより、染色体の構造や遺伝子の発現を変化させ、抗腫瘍効果を発揮すると予測されているが、その作用機作は今なお不明である。

本研究は、ヒストン脱アセチル化酵素の遺伝子発現に及ぼす作用に着目し、その阻害剤であるFK228のヒト造血系腫瘍および固形腫瘍に対する抗腫瘍効果およびその作用機作を調べ、その特徴および臨床における有用性を明らかにすることを目的としたものである。評価すべき主な点は以下のとおりである。

1. 重症複合免疫不全マウスにヒトリンパ腫を移植したモデル、およびヌードマウスにヒト固形腫瘍を移植したモデルを用いて、FK228がヒト造血系腫瘍および固形腫瘍に対して、抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。これらの結果は、臨床においてFK228がこれらの腫瘍に対して、抗腫瘍効果を示す可能性を示している。

2. FK228が、腫瘍の増殖抑制の作用機作として重要な、アポトーシスや細胞分化の誘導、細胞周期の停止、血管新生因子の抑制を介して、ヒト造血系腫瘍や固形腫瘍に抗腫瘍効果を示すことを解明した。これらの知見は、FK228が腫瘍の増殖抑制のために主要な作用機作を有し、これらを介して抗腫瘍効果を発揮することを明らかにしたものである。

3. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による *in vivo* における標的遺伝子の発現変化について、初めて精査したものであり、ヌードマウスに移植したヒト固形腫瘍に対するFK228の強い増殖抑制効果は、腫瘍内のp21遺伝子の発現増強や、c-myc、血管内皮細胞増殖因子および塩基性線維芽細胞増殖因子の遺伝子の発現抑制を伴うことを明らかにした。これらの知見はFK228による標的遺伝子の発現変化を利用して、薬剤感受性を予測できる可能性を示している。

4. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による、標的遺伝子のプロモーター領域におけるヒストンのアセチル化について、初めて精査したものであり、FK228は発現増強するp21遺伝子、および発現抑制する血管内皮細胞増殖因子の遺伝子の、いずれのプロモーター領域においても、ヒストンのアセチル化を増強することを明らかにした。これらの知見は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による遺伝子変化は、発現増強および発現抑制のいずれの場合でも、ヒストンのアセチル化を介する可能性を裏付けている。

以上のように本論文は、新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるFK228が、ヒストンのアセチル化を介した遺伝子の発現変化による、アポトーシスや細胞分化の誘導、細胞周期の停止、血管新生因子の抑制を介して、ヒト造血系腫瘍や固形腫瘍に抗腫瘍効果を示すことを明らかにするとともに、FK228による標的遺伝子の発現変化を利用して、薬剤感受性を予測できる可能性を見出したもので、薬理学、生理学および実験動物学に貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成15年10月23日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。