

審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	(乙) 第 2801 号	氏名	牛島 正貴
審 査 担 当 者	主 査	西 昭 徳	(印)
	副主査	瀧 田 修	(印)
	副主査	鹿 毛 政 義	(印)
主論文題目 : Demethylation effect of the antineoplaston AS2-1 on genes in colon cancer cells (大腸癌の癌遺伝子に対するアンチネオプラストン AS2-1 の脱メチル化作用)			

審査結果の要旨 (意見)

Antineoplaston は、腫瘍増殖抑制作用を持つ内因性物質である。本研究により、antineoplaston である AS2-1 は、大腸癌由来の HCT116 および KM12SM 細胞株において癌抑制遺伝子の DNA 脱メチル化を誘導することが明らかになった。特に、HCT116 細胞において、AS2-1 によりがん抑制遺伝子 p15 のプロモーター領域 CpG アイランドが脱メチル化され、その結果、mRNA および蛋白レベルで p15 の発現が増加することを示している。Antineoplaston の作用機序として、癌抑制遺伝子プロモーターの脱メチル化が重要であることを示した研究であり、臨床的にも新たな癌治療法の開発につながる意義のある学位論文である。

論文要旨

【背景】 Antineoplaston は、免疫反応とは異なる生体防御活性を示し、健常人の血中および尿中に発見、抽出、化学合成されたペプチドである。教室では大腸癌に対する Antineoplaston の抗腫瘍メカニズムとして G1 細胞休止、アポトーシス誘導作用を明らかにした。その他、ヒストン脱アセチル化抑制や methylation 抑制作用などのエピジェネティックな抗腫瘍メカニズムが推測される。【目的】 Antineoplaston AS2-1 の脱メチル化作用を明らかにする。【方法】 ①Methyl-Scan DNA chip scan を用いて HCT116 および KM12SM 細胞株における 51 種類の遺伝子プロモーター領域のメチル化を AS2-1 投与前後で網羅的に検討した。②HCT116 細胞で脱メチル化を認めた p15 遺伝子の転写への影響を Real-time PCR により、タンパク発現を Western blot 法を用いて検討した。【結果】 ①HCT116 ではメチル化 34 遺伝子のうち 19 遺伝子に、KM12SM では 8 遺伝子のうち 7 遺伝子に脱メチル化作用を認め、HCT116 では p15 遺伝子、ESR1 遺伝子が、KM12SM では MTHFR、MUC2 の脱メチル化が顕著であった。②HCT116 では AS2-1 の投与時間、濃度に依存した p15 mRNA 発現および蛋白発現の増加がみられた。【結語】 大腸癌細胞に対する Antineoplaston AS2-1 の遺伝子の脱メチル化作用が明らかになり、脱メチル化作用による癌抑制遺伝子の活性化が示唆された。