

平成20年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名

ワサビ抗腫瘍成分 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate の B16BL6 細胞に対するがん転移抑制分子機構の解明

学位の種類： 修士（健康科学）

人間健康科学研究科 人間健康科学専攻

ヘルスプロモーションサイエンス系

学修番号 07899604

氏名： 島田 淳史

（指導教員名：福家 洋子）

がん治療の成否に決定的な影響を与える要因は、転移能の有無であり、転移を抑制することが重要な課題である。近年 DNA のメチル化をはじめとするエピジェネティクスの調節異常が発がんや転移に関わることが明らかになってきた。このエピジェネティック変化の中で、ヒストン脱アセチル化酵素（Histone deacetylase:HDAC）活性の阻害剤は、抗腫瘍活性をもつことが知られており、抗がん剤として開発されている。

これまでワサビ由来成分 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate (6-MITC)が、B16BL6 メラノーマ細胞を用いる肺自然転移モデルにおいて、がん転移抑制効果を有すると報告されているが、抑制分子機構については明らかになっていない。そこで本研究では、HDAC に及ぼす 6-MITC の影響を明らかにし、さらにがん転移・悪性化に関与する RhoB 発現への影響を検討することによって、がん転移抑制機構を解明することを目的とした。

B16BL6 マウスメラノーマ細胞に対し、6-MITC を 3, 24 時間反応させても HDAC 活性に影響を及ぼさなかったが、48 時間反応させることによって、HDAC 活性は濃度依存的に低下し、最大で約 30%抑制された。また同条件下において class I HDAC の各 mRNA 発現変化は認められなかったが、各タンパク質発現は約 30~40%減少した。さらに 6-MITC の HDAC 活性抑制機序解明のため、6-MITC の構造類似体による活性抑制効果を検討した結果、メチレン基数の異なる 4-MITC、8-MITC および thio 体である 6-MTHITC の HDAC 活性抑制効果は 6-MITC の HDAC 活性抑制効果とほぼ同等であった。しかし、チオシアネート基を有する 6-MTC (R-SCN)では、イソチオシアネート基を有する 6-MITC (R-NCS)と比較して抑制効果は弱い結果となった。これらの結果から、6-MITC の HDAC 活性抑制作用はイソチオシアネート基が関与していることが推察された。

実験2では、はじめに B16BL6 マウスメラノーマ細胞において RhoB 遺伝子が発現していることを確認した。6-MITC の HDAC 活性抑制条件下において、RhoB 遺伝子発現は濃度依存的に増加し、コントロールに対し 2.5 倍になった。RhoB は悪性化した腫瘍において発現が減少していることが報告されているが、RhoB 遺伝子を導入した B16BL6 マウスメラノーマが経尾静脈注による肺転移を抑制するという報告があることから、RhoB 発現上昇が転移抑制に関与していることが示唆されている。6-MITC が RhoB 遺伝子の発現を上昇させるという結果は、新知見である。この RhoB 発現上昇が HDAC 抑制を介した作用であることを解明するためには、各 HDAC の siRNA を用いて、発現への影響を調べる必要があるが、現段階において 6-MITC の肺自然転移抑制効果は HDAC 抑制を介した RhoB 発現上昇が関与していることが推察される。