

平成22年度 博士前期課程学位論文要旨

ワサビ抗腫瘍成分によるヒストン修飾の制御を介した 癌抑制機構に関する研究

学位の種類： 修士（健康科学）

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻
ヘルスプロモーションサイエンス学域

学修番号： 09899605

氏 名： 鈴木 孝典

(指導教員名： 福家 洋子)

6-(メチルスルフィニル)ヘキシリソチオシアネート (6-MITC) はヒト癌細胞の中でも乳癌及びメラノーマの増殖を抑制したワサビ由来成分であり、これまでに B16BL6 マウスメラノーマ細胞の転移を抑制すること、及び同細胞のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の活性を抑制することが明らかとなっている。癌組織における HDAC の過剰発現が報告されており、HDAC 阻害剤が抗癌剤として承認されていることから、6-MITC の抗腫瘍活性には HDAC 活性の抑制が関与していると考えられる。本研究では、6-MITC が HDAC 活性抑制を介してヒストンアセチル化に及ぼす影響、更にはヒストンメチル化に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

実験 1 では、6-MITC がヒストン H3 及び H4 のアセチル化 (H3ac、H4ac) に及ぼす影響について研究した。6-MITC を B16BL6 マウスメラノーマ細胞に 48 時間作用させることで、HDAC 活性の抑制及び H4ac の濃度依存的な増加を確認した。また、C57BL/6 マウスへの 6-MITC 投与によって、H3ac 及び H4ac の増加が観察された。更に B16BL6 細胞と C57BL/6 マウスを用いた肺自然転移モデルでは、6-MITC 経口投与が原発巣の H3ac 及び H4ac を有意に増加させることを明らかにした。HDAC 阻害剤によって多数の癌抑制遺伝子の発現が増加することが報告されており、6-MITC は HDAC 活性抑制とヒストンアセチル化の増加を介して癌抑制遺伝子の発現を増加させることで癌抑制作用を発揮することが示唆された。

実験 2 では、6-MITC がヒストン H3 リジン 4 (H3K4) メチル化に及ぼす影響について研究した。6-MITC を B16BL6 細胞に 24 時間作用させることで H3K4 ジメチル化 (H3K4me2) が濃度依存的に増加することが確認された。しかし 48 時間作用条件では H3K4me2 は変化せず、ヒストンアセチル化の増加を介さない H3K4me2 の増加であることが示唆された。また、6-MITC 経口投与による C57BL/6 マウスでの H3K4me2 の変化も確認されず、6-MITC が癌細胞特異的に H3K4 メチル化を増加させることが推察された。本研究によって、6-MITC は複数のヒストン修飾に影響を及ぼすことが確認された。