論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報　告　番　号	乙　第 1194 号	氏　　名	浅　香　亮　一
論 文 審 査 担 当 者	主　　査　　伊藤研一 副　　査　　本田孝行・菅野祐幸		

（論文審査の結果の要旨）

子宮内膜癌と肥満との関連における因子として SIRT1 の関与を考え、(1) 正常子宮内膜、増殖症内膜、子宮内膜癌における SIRT1 タンパクの発現を免疫染色で検討した。
その結果以下の成績を得た。

1）　正常子宮内膜において BMI と SIRT1 発現には有意な相関を認めなかった。
2）　子宮内膜癌では正常子宮内膜よりも SIRT1 発現が亢進していた。(31.3 vs 8.5; PI 中央値: $p<0.05$)
3）　組織学的 Grade が高い、脈管侵襲陽性例で SIRT1 発現が亢進していた。(いずれも $P<0.05$)
4）　子宮内膜癌 108 症例の予後解析で PI50 以上の高発現症例で生存期間が短縮している。($P<0.05$)

以上より SIRT1 は肥満とは関連を認めなったが、癌の悪性度と関連することが示唆されたため、子宮内膜癌細胞株を用いて、SIRT1 発現と(2)細胞の増殖能との関連、(3)SIRT1 とストレスの関連、(4)SIRT1 と抗癌剤耐性の関連、(5) p 53 経路の関与の検討、(6)in vivo での SIRT1 の造腫瘍能への関与について検討した。
その結果以下の成績を得た。

5）　siRNA/cDNA の導入で SIRT1 を抑制/増強した細胞は増殖能が低下/亢進した。($p<0.05$)
6）　HHUA で SIRT1 発現増強させた細胞（HHUA-SIRT1）の増殖能亢進は PI3K 阻害剤,MEK 阻害剤で相殺された。
7）　シスプラチン投与により SIRT1 の mRNA 発現は用量依存的に増強した。
8）　HHUA-SIRT1 ではシスプラチン耐性が増強した。($p<0.05$)
9）　HHUA-SIRT1 はアポトーシス細胞が減少した。($p<0.05$)
１０）　HHUA-SIRT1 のアポトーシス減少効果は p53 阻害剤で相殺された。
１１）　子宮内膜癌細胞株では多くの株で p53 の変異を認めた。
１２）　P53 変異の有無にかかわらず、SIRT1 阻害剤（EX527）はシスプラチン耐性を低下させた。
１３）　マウス異種移植実験で HHUA-SIRT1 はコントロールより腫瘍が有意に大きかった。($p<0.05$)
１４）　HHUA-SIRT1 はシスプラチン抵抗性を示し、EX527 は HHUA-SIRT1 の増殖能を相殺した。
１５）　EX527 は単剤で、p53 変異株に対しても抗腫瘍効果を示した。

以上より、SIRT1 は子宮内膜癌で高発現しており、腫瘍の悪性度にかかわっていると考えられた。腫瘍で高発現している SIRT1 は PI3K や MAPK 経路を介して細胞の増殖能亢進に寄与し、p53 あるいはそれ以外の経路を介して細胞死の抑制をし、抗癌剤耐性を亢進していると考えられた。SIRT1 の阻害剤である EX527 は単剤でも子宮内膜癌の新規治療薬となる可能性があることが示された。

したがって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。