

## 論文審査の結果の要旨

氏名：吉澤 信輔

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：腎芽腫における *KCNQ1OT1* を標的とした転写因子結合阻害薬 pyrrole-imidazole polyamide による抗腫瘍効果の検討

審査委員：（主査） 教授 榎島 誠

（副査） 教授 石原 寿光 教授 高山 忠利

教授 吉野 篤緒

Genomic imprinting とは、遺伝子のメチル化により父母由来対立遺伝子の発現に差が出る現象である。Imprinting control region のメチル化が正常に機能しない状態、すなわちメチル化異常、遺伝子部位の欠失、または uniparent disomy などによって imprinting 異常が生じる。Beckwith-Wiedemann 症候群（BWS）は代表的な imprinting 異常疾患であり、高率に腎芽腫を合併する。BWS において認められる *KCNQ1OT1* 遺伝子の低メチル化が、その発現増加を引き起こし、その結果、癌抑制因子 *KIP2* の発現を低下させると考えられる。このメカニズムが腫瘍発生に関連することが推測されるが、詳細は不明である。

本研究では、*KCNQ1OT1* 遺伝子の発現抑制による抗腫瘍効果を検討することを目的として、*KCNQ1OT1* 遺伝子の promoter 領域に存在する CCAAT box を標的とする pyrrole-imidazole polyamide (PIP) を設計・合成した。合成した 2 種類の PIP が、*KCNQ1OT1* promoter 領域の CCAAT box に結合すること、及び培養細胞の核に局在することを確認した。*KCNQ1OT1* promoter 領域が低メチル化である BWS 由来線維芽細胞とヒト腎芽腫細胞株 G401 へ PIP を投与したところ、*KCNQ1OT1* の RNA 発現を抑制した。G401 細胞への PIP の投与は、*KIP2* 蛋白質の発現を増加させ、細胞増殖の抑制及び apoptosis の増加を誘導した。

本研究によって、PIP による *KCNQ1OT1* の発現の抑制が、*KIP2* の発現を増加させ、また細胞の増殖抑制及び apoptosis を誘導することが明らかになった。遺伝子調節領域のメチル化によって発現が抑制されている *KCNQ1OT1* 遺伝子が、メチル化の異常（低メチル化）により、その抑制から解除され発現が増加する。*KCNQ1OT1* は、*KIP2* の遺伝子発現の抑制因子であるため、低メチル化により発現が増加した *KCNQ1OT1* は、癌抑制因子 *KIP2* の発現低下を起こすが、*KCNQ1OT1* promoter 領域を標的とする PIP は、*KIP2* の発現抑制を解除するのである。その結果、細胞増殖抑制や apoptosis の誘導などの抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。本研究は、PIP が病態分子メカニズムの解明に有用であることを示し、imprinting 異常が関連する小児悪性腫瘍の新規分子標的治療への応用の可能性を示唆している。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年2月19日