

論文審査の結果の要旨

氏名：室 伏 貴 久

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：CAY10591, a SIRT1 Activator, Suppresses Malignancy of Gingival Epithelial Carcinoma Cells

(SIRT1 活性化剤である CAY10591 は歯肉上皮癌細胞の悪性度を抑制する)

審査委員：(主 査) 教授 浅 野 正 岳

(副 査) 教授 鈴 木 直 人

教授 磯 川 桂 太 郎

教授 米 原 啓 之

急速な細胞増殖と周囲組織への浸潤を特徴とする歯肉扁平上皮癌は、歯周病等の良性疾患と病態が類似しているために臨床的に鑑別診断が非常に難しく、診断が遅れることがあり、予後不良となりやすい。そのため、歯肉扁平上皮癌のコントロール法の開発が求められている。

Sirtuin family は寿命の延長などの生理学的機能のみならず、心臓疾患や神経変性疾患などの病理発生に関与することで多くの注目を集めてきた分子群である。同 family の中で最も研究が進んでいる SIRT1 の悪性腫瘍における機能については、SIRT1 が悪性腫瘍の進展を促進するという報告と、抑制するという報告の、互いに相反する研究結果があるため、ヒト歯肉扁平上皮癌における SIRT1 の役割について検討することには大きな意義があるといえる。

そこで本研究では、SIRT1 の活性化剤である CAY10591 が歯肉扁平上皮癌 Ca9-22 細胞の増殖能、浸潤能、遊走能など、癌の悪性度を判定するうえで極めて重要な諸性質に及ぼす影響に加え、癌の浸潤に関与する細胞間マトリックス分解酵素の分泌およびその活性に及ぼす影響を検討した。

その結果、以下の知見を得た。

1. CAY10591 は、歯肉扁平上皮癌細胞株 Ca9-22 細胞の SIRT1 の産生量を時間および濃度依存的に増強し、同分子の活性を促進した。
2. CAY10591 は、Ca9-22 細胞の増殖能を濃度依存的に抑制し、細胞周期抑制因子 p21 の産生を濃度依存的に促進した。
3. CAY10591 は、Ca9-22 細胞の細胞浸潤能を有意に抑制し、歯肉線維芽細胞培養上清への遊走能を著しく減弱させた。
4. CAY10591 は、細胞浸潤や遊走の促進に関与する *CSNK2A2*, *FRA1*, *ACTB*, および *SLUG* 遺伝子の発現を有意に減少させた。
5. CAY10591 は、細胞浸潤や遊走の抑制に関与する *NEDD9*, *FMN1* 遺伝子、および hsa-miR-194-5p の発現を有意に増加させた。
6. CAY10591 は、間葉系細胞の指標である *N-cadherin* 遺伝子の発現量を有意に減少させた。
7. CAY10591 は、MMP-3 および MMP-9 の培養上清中への分泌およびゼラチン分解活性を抑制した。

以上の結果から、CAY10591 による SIRT1 活性の増強により、ヒト歯肉扁平上皮癌の増殖能、浸潤・遊走能が抑制され、癌細胞の組織浸潤等に関わる MMP-3 および MMP-9 の細胞外への分泌が抑制されることが明らかとなり、SIRT1 活性の増強が癌の悪性度を低下させる可能性が示唆された。

以上の様に、本研究は SIRT1 活性の調節によって、ヒト扁平上皮癌を制御することができる可能性を示唆したもので、口腔病理学、口腔外科学並びに関連歯科分野の発展に寄与するものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）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 29 年 3 月 8 日