

FR901228, a novel histone deacetylase inhibitor, induces cell cycle arrest and subsequent apoptosis in refractory human pancreatic cancer cells

著者	Sato Nariatsu
著者別名	佐藤, 就厚
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成17年7月
page range	2-2
year	2005-07-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15872">http://hdl.handle.net/2297/15872</a>

学位授与番号	甲第 1635 号
学位授与年月日	平成 16 年 6 月 30 日
氏 名	佐 藤 就 厚
学位論文題目	FR901228, a novel histone deacetylase inhibitor, induces cell cycle arrest and subsequent apoptosis in refractory human pancreatic cancer cells (新しいヒストン脱アセチル化酵素阻害剤である FR901228 は、難治性膵癌細胞株において cell cycle arrest に引き続き apoptosis を誘導する)
論文審査委員	主 査 教 授 澤 武 紀 雄 副 査 教 授 須 田 貴 司 教 授 渡 邊 剛

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は、エピジェネティクスを担う分子群の一つとして最近注目されている。そして、HDAC を阻害する種々の薬剤が開発され、その阻害剤の一つである FR901228 が血液癌や一部の固形癌に対し、cell cycle arrest あるいは apoptosis を誘導したとの報告が散見されている。しかし、難治性癌である膵癌での報告はなく、その増殖抑制に関する分子生物学的な機序に関しても詳細には解明されていない。本稿では、通常の抗癌剤に対して抵抗性を示す p53 変異株の膵癌細胞 (MIAPaCa-2, Capan-1, BxPC-3, HPAF および Panc-1) を用いて、FR901228 の増殖抑制効果を詳細に検討した。

得られた結果は以下のように要約される。

#### 1) 癌細胞の増殖抑制効果

種々の濃度の FR901228 をそれぞれの細胞株に 48 時間接触させ、経時的に MTT アッセイ法で評価したところ、膵癌細胞株の増殖が著しく抑制された (IC<sub>50</sub>: 1~500nM)。

#### 2) 癌細胞の cell cycle へ及ぼす影響および apoptosis の評価

フローサイトメトリー法および Annexin V-FITC binding アッセイ法により解析したところ、10-100nM FR901228 処理により、全ての膵癌細胞株は、まず G<sub>1</sub> あるいは G<sub>2</sub>/M arrest になり、それに引き続いて apoptosis へと誘導された。

#### 3) 癌細胞のヒストンのアセチル化、および cell cycle と apoptosis 関連蛋白の推移

FR901228 に最も高い感受性を示した MIAPaCa-2 では、FR901228 処理により、3 時間後にヒストンのアセチル化、6 時間後に p21<sup>Waf1</sup> の誘導、12 時間後に Rb のリン酸化の消失が認められた。さらに 24 時間後より caspase-3 の活性化に伴い、p21<sup>Waf1</sup> の分断化や survivin の劇的な減少が認められた。

以上の結果より、FR901228 は、通常の抗癌剤に強い抵抗性を示す膵癌細胞株に対して、まず、その増殖を cytostatic に抑制し、その後 apoptosis を誘導することが示された。この研究は膵癌制圧への新しいアプローチを実験的に示しており、博士号取得に値すると考えられた。