

平成23年2月

李艳泽 学位論文審査要旨

主査 佐藤 建三
副主査 汐田 剛史
同 押村 光雄

主論文

SIRT2 down-regulation in HeLa can induce p53 accumulation via p38 MAPK
activation-dependent p300 decrease, eventually leading to apoptosis

(SIRT2発現低下によるp53依存性細胞死誘導とその機序)

(著者：李艳泽、松森はるか、中山祐二、尾崎充彦、小島裕正、栗政明弘、井藤久雄、
森誠一、加藤基伸、押村光雄、井上敏昭)

平成23年 Genes to Cells 16巻 34頁～45頁

審査結果の要旨

これまでに、sirtuin2 (SIRT2) という哺乳類NAD⁺依存的蛋白脱アセチル化酵素が細胞分裂期、特に紡錘体チェックポイントによる分裂期の細胞死を制御することが報告されていたが、本研究では、SIRT2の新たな機能として、HeLa細胞などのがん細胞株の細胞生存に関わっていることを解明した。具体的にはsiRNAによりSIRT2の発現を抑制することで、p38 MAPK活性化がおこり、p300リン酸化による蛋白分解、それに伴うMDM2の不安定化が複合的に起こる結果、p53が蓄積し、caspase-3活性化を伴う細胞死が誘導されることが示された。正常細胞ではこの細胞死は起こらないことから、SIRT2はがん治療の標的になる。Sirtuinファミリーの中でもっともよく解析が進んでいるSIRT1はp53を直接脱アセチル化し不安定化させることから、その阻害剤はp53のアセチル亢進および安定化をもたらすことから抗がん剤として着目されている。それに対し本研究では、SIRT2阻害はSIRT1阻害とは別の経路でp53を蓄積させることを示しており、SIRT2はSIRT1と同様、がん治療の一つの標的であることを意味する。本研究は、がんの分子制御機構の研究分野において明らかに学術の水準を高めたものと認められる。