

[目的および背景] 原発性肺癌は世界の癌死亡原因の第一位であり、新しい治療法や予防法の開発が急務である。Sir2 (silencing information regulator 2) は NAD 依存性ヒストン脱アセチル化酵素であり、寿命を制御する重要な因子として機能する。ヒトにおける Sir2 のホモログの一つである SIRT1 は、ヒストン以外にも増殖調節やストレス反応、アポトーシスに関連した様々な蛋白もジアセチル化し細胞分化や寿命や老化の制御に関わり、SIRT1 を活性化あるいは抑制することで腫瘍を抑制出来る可能性がある。

本研究では、細胞寿命制御に関わる SIRT1 に注目し、非小細胞肺癌における分子発現・作用を解明し新規の分子標的治療薬への開発を行うことを目的とした。

[方法および結果] 原発性肺癌切除例 63 例の外科切除標本を用いて、SIRT1 の発現を免疫組織化学染色法にて評価した。非癌部肺組織には SIRT1 の発現は認められなかった。腺癌組織では 49 例中 24 例で核内発現を認め、扁平上皮癌 14 例では発現症例は 2 例のみであった。次に、新鮮切除標本から癌細胞浮遊液を作製し SDI (Succinate Dehydrogenase Inhibition) 法にて *in vitro* 抗癌剤感受性を評価し、SIRT1 発現と抗癌剤感受性試験結果との関連を調べた。SIRT1 陽性腺癌症例は検索したすべての抗癌剤に対して SIRT1 陰性症例に比較して有意に薬剤耐性を示した。

肺腺癌細胞株 5 種、肺扁平上皮癌細胞株 4 種を用いた SIRT1 の発現量は細胞株ごとに様々であった。SIRT1 低発現腺癌株 2 種は cisplatin に対して高い感受性を示した。siRNA (GE Dhamacon) を用いた SIRT1 ノックダウン実験では、cisplatin ならびに pemetrexed による p53 のアセチル化が亢進し、pemetrexed による Bax 発現も亢進した。しかし、cisplatin、pemetrexed に対する感受性には変化なかった。

以上より、SIRT1 は腺癌により選択的に発現し抗癌剤耐性に関連があるが、抗癌剤耐性に直接的には影響していないことが示唆された。

腺癌における SIRT1 発現と抗癌剤感受性との関連

