

(様式 3 号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 吉富 恵子

### 〔題名〕

Heat Shock Protein 70 is involved in malignant behaviors and chemosensitivities to cisplatin in uterine cervical squamous cell carcinoma cells.

(子宮頸部扁平上皮癌の悪性化およびシスプラチン感受性におけるHeat Shock Protein 70 の関与)

### 〔要旨〕

目的: ヒト子宮頸部扁平上皮癌における発現蛋白をプロテオーム解析した結果、癌で発現が増加している蛋白の1つとして、我々はHeat Shock Protein 70 (HSP70) を同定した。今回、我々は子宮頸癌の悪性化とシスプラチン (CDDP) に対する感受性における HSP70 の役割を検討した。

方法: ヒト子宮頸癌細胞株 SiHa、SKG II を用い、siRNA 法により HSP70 の発現を抑制したうえで、遊走能、浸潤能、増殖能および細胞周期、アポトーシスを検討した。また CDDP 添加によるアポトーシス誘導における HSP70 の影響を検討した。

結果: HSP70 発現抑制により増殖能、遊走能、浸潤能は有意に抑制された。HSP70 の発現抑制により細胞周期は S 期および G<sub>2</sub>/M 期に停止が認められ、SiHa においてはアポトーシス細胞の割合が有意に増加した。次いで、CDDP 添加下によって誘導されるアポトーシス細胞の割合を検討したところ、SiHa では HSP70 の発現抑制により CDDP の濃度依存性にアポトーシス細胞の割合が有意に増加した。SKG II においては、CDDP 5  $\mu$ g/ml でアポトーシス細胞の割合が増加した。さらに、CDDP 5  $\mu$ g/ml の添加に加えて HSP70 の発現を抑制することで、アポトーシス細胞の割合は有意に増加した。

結論: 子宮頸部扁平上皮癌において HSP70 は癌の進展に促進的な役割を果たしており、また HSP70 の発現抑制はシスプラチンに対する化学療法感受性を増強させることが示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第1339 号	氏 名	吉富 恵子
論文審査担当者	主査教授	中村 和行	
	副査教授	松山 泰泰	
	副査教授	杉野 法広	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Heat shock protein 70 is involved in malignant behaviors and chemosensitivities to cisplatin in uterine cervical squamous cell carcinoma cells.			
子宮頸部扁平上皮癌の悪性化およびシスプラチン感受性における Heat Shock Protein 70 の関与			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Heat Shock Protein 70 is involved in malignant behaviors and chemosensitivities to cisplatin in uterine cervical squamous cell carcinoma cells.			
(子宮頸部扁平上皮癌の悪性化およびシスプラチン感受性における Heat Shock Protein 70 の関与)			
掲載雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research			
第 卷 第 号 P. ~ ( 2014 年 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>[目的] ヒト子宮頸部扁平上皮癌における発現蛋白をプロテオーム解析した結果、癌で発現が増加している蛋白の1つとして、申請者らはHeat Shock Protein 70 (HSP70) をすでに同定している。今回、申請者は子宮頸癌の悪性化とシスプラチン (CDDP) に対する感受性における HSP70 の役割を検討した。</p> <p>[方法] ヒト子宮頸癌細胞株 SiHa, SKG II を用い、siRNA 法により HSP70 の発現を抑制したうえで、遊走能、浸潤能、増殖能および細胞周期、アポトーシスを検討した。また CDDP 添加によるアポトーシス誘導における HSP70 の影響を検討した。</p> <p>[結果] HSP70 発現抑制により増殖能、遊走能、浸潤能は有意に抑制された。HSP70 の発現抑制により細胞周期は S 期および G2/M 期に停止が認められ、SiHa においてはアポトーシス細胞の割合が有意に増加した。次いで、CDDP 添加下によって誘導されるアポトーシス細胞の割合を検討したところ、SiHa では HSP70 の発現抑制により CDDP の濃度依存性にアポトーシス細胞の割合が有意に増加した。SKG II においては、CDDP 5 <math>\mu</math>g/ml でアポトーシス細胞の割合が増加した。さらに、CDDP 5 <math>\mu</math>g/ml の添加に加えて HSP70 の発現を抑制することで、アポトーシス細胞の割合は有意に増加した。</p> <p>[結論] 子宮頸部扁平上皮癌において HSP70 は癌の進展に促進的な役割を果たしており、また HSP70 の発現抑制はシスプラチンに対する化学療法感受性を増強させることが示された。</p>			
<p>本研究成果は、子宮頸癌細胞における HSP 70 の機能を明らかにしたものであり、また子宮頸癌に対する新たな分子標的治療の開発に繋がるものでもあり、学位論文として価値あるものと認めた。</p>			