

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 徳永 雅之

〔題名〕

ヒト膵臓がん細胞の抗がん剤耐性に関する研究

〔要旨〕

膵臓がんは、最も予後の悪いがんの一つで、日本における5年生存率は8%未満である。抗がん剤のゲムシタピンは、膵がんの標準治療薬である。ほとんどの症例で抗がん剤耐性のがん細胞が出現することが、予後が悪い原因のひとつである。当研究室では、抗がん剤耐性ヒト膵臓がん細胞株KLM1-Rにおいて、熱ショックタンパク質HSP27が、ゲムシタピン耐性に関与することを報告している。また最近、転写共役因子であるYAPの過剰な発現が、がん細胞の抗がん剤代謝を低下させることが報告された。しかし、KLM1-RにおいてHSP27の上流分子のHSF1の発現の挙動は不明である。また、抗がん剤耐性獲得とYAPおよびYAPを制御するHippo経路分子の発現の挙動の関係については不明である。さらに当研究室では、Active Hexose Correlated Compound (AHCC®)が、KLM1-Rにおいて、HSP27の発現を抑制し、ゲムシタピンの細胞傷害効果を増強することを報告している。しかし、AHCC®がどのようにしてゲムシタピンの細胞傷害効果を増強するのか不明である。

そこで本研究では、ゲムシタピン感受性ヒト膵臓がん細胞株KLM1と耐性株KLM1-Rを用いて、抗がん剤耐性獲得機序の解析とAHCC®が与える抗がん剤の細胞傷害増強効果の作用機序の解明を行った。KLM1-Rは、KLM1と比較してHSF1の発現が上昇していた。また、Hippo経路分子のLATS1が活性化し、YAP転写活性が減少していた。同時に、ゲムシタピンの代謝に重要なCDA遺伝子の発現が上昇していた。またAHCC®処理は、KLM1-RにおいてHSF1とYAPの発現およびCDAの発現を減少させた。

以上の結果より、ヒト膵臓がん細胞は、ゲムシタピンに暴露されることで、HSF1の発現が上昇し、YAPの転写活性が減少するために、HSP27の発現上昇とゲムシタピン代謝が亢進する結果、ゲムシタピン耐性を獲得する可能性がある。今後、YAP-Hippo経路やHSF1-HSP27経路が、がん細胞の抗がん剤耐性獲得にどのように寄与しているのかさらに解析する必要がある。またAHCC®は抗がん剤耐性獲得を抑制するため、AHCC®とゲムシタピンとの併用療法は、有効な治療候補であると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第1533号	氏 名	徳永 雅之
論文審査担当者	主査教授	田邊 剛	
	副査教授	木村 和博	
	副査教授	清木 誠	
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。)			
ヒト膵臓がん細胞の抗がん剤耐性に関する研究			
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。)			
Active Hexose-correlated Compound Down-regulates Heat Shock Factor 1, a Transcription Factor for HSP27, in Gemcitabine-resistant Human Pancreatic Cancer Cells (Active Hexose-correlated Compound はゲムシタビン抵抗性すい臓がん細胞において、HSP27 の転写因子である Heat Shock Factor 1 の発現を低下させる)			
掲載雑誌名 Anticancer research 第35巻 第11号 P.6063~6067 (2015年 11月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>本論文は、ゲムシタビン感受性ヒト膵臓がん細胞株 KLM1 と耐性株 KLM1-R を用いて、抗がん剤耐性獲得機序の解析と AHCC®が与える抗がん剤の細胞傷害増強効果の作用機序の解明を行ったものである。ヒト膵臓がん細胞は、ゲムシタビンに暴露されることで、HSF1 の発現が上昇し、YAP の転写活性が減少するために、HSP27 の発現上昇とゲムシタビン代謝が亢進する結果、ゲムシタビン耐性を獲得する可能性がある。今後、YAP-Hippo 経路や HSF1-HSP27 経路が、がん細胞の抗がん剤耐性獲得にどのように寄与しているのかさらに解析する必要がある。また AHCC®は抗がん剤耐性獲得を抑制するため、AHCC®とゲムシタビンとの併用療法は、有効な治療候補になる可能性がある。培養細胞のみを使用し、<i>in vivo</i> の実験系が用いることができていない点が本論文の課題点である。</p> <p>本論文は、これまでの知見とは逆である、YAP の発現上昇が抗がん剤耐性を抑制する可能性を示した。これは、新たな YAP の機能を明らかにし、がん細胞の抗がん剤耐性獲得機序解明に資する研究であると考えられる。よって、審査委員全員は、本博士論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに妥当で、高く評価できる認め、本審査合格と判断した。</p>			