

氏名	門馬 浩行
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第408号
学位授与年月日	平成25年3月26日
審査委員	主査 教授 松本 健一
	副査 教授 本間 良夫
	副査 教授 鈴宮 淳司

## 論文審査の結果の要旨

Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) は、death receptor 受容体 (DR) を介して、正常細胞には作用せずに癌細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導することが報告されている。既に、臨床応用もされつつあるが、TRAIL単独での治療効果は未だ不十分であり、また、TRAIL治療に伴い癌細胞が抵抗性を獲得することも報告されている。その代表的な機序として、DRを介するNF- $\kappa$ B経路の活性化が知られている。一方、熱ショック蛋白質 (HSP) 70やオートファジーは、様々なストレスに対する細胞防御に関係し、癌細胞では治療抵抗性に関与していることが知られている。本研究では、ヒト膵癌細胞株を用いて、まず膵癌細胞のTRAIL抵抗性へのHSP70とオートファジーの関与を検討し、次に新規HSP70阻害剤でありオートファジーの機能抑制剤として報告されているpifithrin- $\mu$  (PFT- $\mu$ ) の膵癌細胞に対するTRAILの抗腫瘍作用の増強効果を検討した。その結果、① HSP70やオートファジー関連分子であるbeclin-1の発現を、siRNAを用いて低下させた膵癌細胞では、TRAIL処理による細胞生存率の低下とアポトーシスがより促進された。② TRAILとPFT- $\mu$ の併用により、アポトーシスが促進され、膵癌細胞の細胞生存率とコロニー形成能が低下した。③ PFT- $\mu$  は膵癌細胞の細胞増殖を低下させ、TRAIL処理により誘導されるNF- $\kappa$ Bの核内移行を抑制した。④ TRAILとPFT- $\mu$ の併用は、ヌードマウスに異種移植したヒト膵癌細胞の増殖を効果的に抑制した。以上の結果より、ヒト膵癌細胞のTRAIL抵抗性にはHSP70とオートファジーが関与していること、また、PFT- $\mu$ の併用は、アポトーシスの促進、細胞増殖停止の誘導、NF- $\kappa$ B経路の抑制機構により、TRAILの膵癌細胞に対する抗腫瘍効果を増強させることが明らかとなった。

本研究は、ヒト膵癌細胞のTRAIL投与に伴う抵抗性獲得の分子機序の解明のみならず、TRAILのPFT- $\mu$ との併用による抗腫瘍効果の増強機構を解明し、臨床応用への分子基盤となる極めて重要な知見である。本研究は、独創性の高い研究であり、学位授与に十分値すると判断した。