

氏名	関原 和正
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第421号
学位授与年月日	平成26年3月17日
審査委員	主査 教授 磯部 威
	副査 教授 椎名 浩昭
	副査 教授 松本 健一

## 論文審査の結果の要旨

がんの温熱療法 hyperthermia (HT)は、さまざまな腫瘍に適応されその有用性が認められている。副作用が少なく既存の放射線療法や化学療法との併用によって効果を増強できるが、必然的に熱ショック蛋白(HSP: heat shock protein)が誘導され、細胞保護因子として作用する。特に、HSPファミリーの中でもHSP70はストレス誘導性HSPであり、癌細胞で発現が高く、治療抵抗性に関与していることが知られている。一方、Pifithrin (PFT)- $\mu$  は、HSP70と選択的に結合することにより機能を阻害する新規HSP70阻害剤である。本研究では、ヒト前立腺癌細胞におけるHSP70の細胞生存・増殖に及ぼす役割と、HTとPFT- $\mu$ の併用による抗癌効果を検討し、以下の結果を得た。① small interfering RNA (siRNA)によるHSP70の発現低下は、3種類のヒト前立腺癌細胞株(LNCaP、PC-3、DU-145)の細胞生存率とコロニー形成能を低下させた。② PFT- $\mu$  は、全HSPを阻害する Quercetin の 1/10 の濃度で前立腺癌細胞の細胞生存率を低下させた。③ HT (43°Cで2時間) と PFT- $\mu$  の併用は、3種類のヒト前立腺癌細胞株の細胞生存率を相乗的または相加的に低下させた。④ HSP70の発現をsiRNAで低下させた前立腺癌細胞では、HTとPFT- $\mu$  の併用効果は認めなかった。⑤ 3種類の前立腺癌細胞株の中でLNCaPだけは、HT と PFT- $\mu$  の併用による抗癌効果に カスパーゼ依存性のアポトーシスが部分的に関与していた。⑥ Bromodeoxyuridine(BrdU) / 7-amino-actinomycin D(7-AAD)染色による細胞周期解析では、HT と PFT- $\mu$  の併用により S期のBrdU陽性細胞が減少し、G2/M期のBrdU陽性細胞が増加していた。⑦ 細胞周期に関連する分子の発現を イムノブロット法で解析したところ、HT と PFT- $\mu$  の併用により c-Myc と サイクリンD1 の発現は低下し、p21<sup>WAF1/Cip</sup> の発現は増加していた。⑧ PC-3細胞を足底部に異種移植したヌードマウスにおいても、HT (43°Cで30分) とPFT- $\mu$  の併用効果を認めた。以上より、ヒト前立腺癌に対する HT に PFT- $\mu$  を併用する有用性と作用機序が明らかになった。本研究は、前立腺癌に対する HT の治療効果を高めることができる有用な方法を提供する意義のあるものと判断される。