

氏 名	こ いずみ なお き 小 泉 直 樹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2877 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Blocking of PI3K/Akt pathway enhances apoptosis induced by SN-38, an active form of CPT-11, in human hepatoma cells (肝癌細胞における PI3K/Akt 経路阻止による CPT-11 活性体 SN-38 誘導性アポトーシスの増強効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 田 亮 教 授 松 岡 雅 雄 教 授 千 葉 勉

論 文 内 容 の 要 旨

肝細胞癌に対する根治的治療といえるものはこれまでのところ外科切除または肝移植のみといわれているが手術適応の無い症例も多くそれらに対し有効な化学療法が求められている。しかし肝細胞癌では化学療法に対して抵抗性を示す例がほとんどで治療上問題となっている。進行した肝細胞癌に対してこれまで多種の抗癌剤投与法が試みられてきたが有効性が証明された化学療法剤は存在しない。I 型 DNA トポイソメラーゼ阻害剤である CPT-11 は生体内で活性体 SN-38 に変化し様々な癌腫で高い奏効率を示すことが報告されている。実際大腸癌由来の転移性肝癌では第一選択薬となりつつあるが、肝細胞癌においては有効ではない。抗癌剤による細胞死はアポトーシスが支配的で化学療法抵抗性はアポトーシス抵抗性と言い換えることができる。本研究は CPT-11 の生体内活性体 SN-38 に対しアポトーシス抵抗性を示す肝癌細胞においてそのメカニズムを検討することを目的とし、抗アポトーシス作用を持つ転写因子 NF- κ B 及び PI3K/Akt 経路に着目した。実験に供した 3 種類の肝癌細胞のうちでは Hep3B が SN-38 によるアポトーシス誘導に対し最も抵抗性を示した。Hep3B では NF- κ B の恒常的発現が認められ、また SN-38 刺激による NF- κ B の核内への移行が認められたことから NF- κ B の活性化を阻害することがアポトーシスを促進すると予測した。しかしながら NF- κ B と結合して不活性体を形成する I κ B を強発現させたアデノウィルスに感染させる、若しくはプロテアソーム阻害剤である MG132 を添加することで NF- κ B を不活性化させたところ Hep3B における SN-38 誘導性のアポトーシスに変化は認められなかった。一方 Hep3B において SN-38 が Akt をリン酸化させることが認められたことより Akt 活性化を阻害することがアポトーシスを増強すると予測した。PI3K 阻害剤である Wortmannin 若しくは LY294002 により PI3K/Akt 経路をブロックしたところ、Hep3B における SN-38 誘導性のアポトーシスは増強した。このことから Hep3B における SN-38 への抵抗性は NF- κ B ではなく PI3K/Akt 経路により惹起されるものと考えられた。肝細胞癌における化学療法の効果増強のために PI3K/Akt 経路をブロックすることは有益であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肝細胞癌の根治的治療は外科切除または肝移植のみといわれているが手術適応の無い症例も多く有効な化学療法が求められている。しかし臨床化学療法の奏効性は低く問題となっている。

抗癌剤による細胞死は主にアポトーシスによることから本申請者は肝癌細胞が I 型 DNA トポイソメラーゼ阻害剤 CPT-11 (活性体名 SN-38) に示すアポトーシス抵抗性について検討する目的で転写因子 NF- κ B 及び PI3K/Akt 経路に着目した。

3 種類の肝癌細胞のうち Hep3B が SN-38 のアポトーシス誘導に最も抵抗性で NF- κ B の恒常的発現や SN-38 刺激による NF- κ B の核内への移行を示すことから NF- κ B の活性化阻害とアポトーシスとの関連を検討した。I κ B を発現させたアデノウィルスやプロテアソーム阻害剤で NF- κ B を不活性化させたが SN-38 によるアポトーシスは増強されなかった。一

方 Hep3b では SN-38 による Akt のリン酸化が認められ Akt の活性化阻害がアポトーシスを増強するか検討した。PI3K 阻害剤で PI3K/Akt 経路をブロックし Hep3B の SN-38 によるアポトーシスが増強されたことを示した。これより Hep3B の SN-38 に対する抵抗性は NF- κ B ではなく PI3K/Akt 経路によるものと考察し肝細胞癌における化学療法の効果増強に PI3K/Akt 経路のブロックが有益である可能性を示した。

以上の研究は肝細胞癌の化学療法抵抗性の機構解明に貢献し、肝細胞癌に対する治療の発展に寄与するものと思われる。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年2月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。