

(論文内容の要旨)

がん治療にあたって、がん組織の悪性度やがん治療感受性に関与する分子要因を知ることによって個々の症例に応じた有効で安全な治療法の選択やフォローアップ方針を立てることが可能になる。そのために、抗がん剤とがん関連遺伝子との相互作用機序およびがん細胞のストレス応答機能との相互作用の分子メカニズムを解析することは、がん治療効果の増強に強力な情報を提供できると考えられる。

その観点から、本研究では、まずシリアンハムスター胎児細胞由来細胞にがん遺伝子 8 種を導入・発現させ、抗がん剤 4 剤に対する感受性を調べた。その結果、発現するがん遺伝子の違いによって各抗がん剤に対する感受性が大きく異なることがわかった。このことは、抗がん剤治療効果を上げるために事前のがん遺伝子発現調査が有効であることを示唆する。

次いで、代表的なストレス応答タンパクである熱ショック蛋白質 (Hsp72) について、細胞内における発現状態と悪性度の相関性を検討した。その結果、がん細胞の核内における Hsp72 の発現量が多いほど悪性であることがわかった。こうしたことは、がん組織の臨床組織切片でも観察でき、hsp72 発現異常の程度が大きいほど悪性でありがんの悪性度を推測できる可能性が示唆された。一方、温熱療法の増感剤として知られるケルセチン (QCT) は Hsp72 の誘導抑制とともにがん抑制遺伝子産物 p53 の活性化も抑制する。そのため、がん細胞における p53 の発現状態の違いによって QCT の温熱増感効果が異なることが予想されるのでその分子機構について検討した。その結果、p53 機能を失った細胞では、Hsp72 の核移行がうまくゆかず、Hsp72 の核蓄積が著しく阻害されるため QCT による温熱致死効果が著しく増強されることがわかった。

これら、本研究で得られた知見は、治療感受性や悪性度の予測と治療成績の改善に役立つことが期待される。

(論文審査の結果の要旨)

がんは、細胞増殖促進遺伝子（がん遺伝子）の活性化および細胞増殖抑制遺伝子（がん抑制遺伝子）の不活性化が組み合わされることにより生成し進展すると考えられている。加えて、それらの遺伝子産物機能が細胞に備わる様々なストレス応答機能と相互作用し、最終的にがんの悪性度が決まると考えられている。こうした背景にあって、本博士論文の申請者である濱本知之氏は、抗がん剤を併用する治療効果は、がん組織を構成する細胞が発現しているがん関連遺伝子（がん遺伝子及びがん抑制遺伝子）の種類と組み合わせおよび制がん剤に対する細胞のストレス応答反応の種類と規模に大きく影響されると予想した。そこで、申請者は、がん細胞におけるがん関連遺伝子およびストレス応答機能の発現状態とがん治療感受性の関係を調査し、こうした試みが制がん剤によるがん治療時の治療効果予測と予後予測に利用できるかどうかの検証を試みた。

その観点にたち、申請者は、シリアンハムスター胎児由来細胞に様々ながん遺伝子を導入し、それを発現させ、代表的な抗がん剤 4 剤に対する感受性を調べたが、活性化されているがん関連遺伝子の違いによって各々のがん細胞の抗がん剤感受性が大きく異なることを明らかにした。さらに、多くのがん細胞でストレス応答タンパクである熱ショック蛋白質 (Hsp72) が多量に発現され、その発現量とがん悪性度に相関があることを発見し、がんの悪性度を Hsp72 発現量で推測できる可能性を示した。さらに、がん細胞は、温熱処理時の Hsp72 の核への移動に不調があり、熱処理で損傷された中心体等の修復が充分におこなえないことががん細胞の温熱感受性の増強の原因であることを示した。一方、温熱処理時にケルセチン (QCT) を併用処理すると、がん抑制遺伝子産物の p53 機能を欠失するがん細胞の温熱感受性を著しく増強することが出来ることから、QCT は従来報告されているように Hsp72 と p53 機能を阻害すること以外に Hsp72 の核移行を直接阻害することによってがんの温熱療法の効果を増強できることを明らかにした。

これら本研究で得られた知見には新規性が認められ、がん細胞の基本的性質の理解を促進するとともに、がん組織毎のがん関連遺伝子の発現状況やストレス応答反応を事前に調査することで、がん治療感受性や悪性度の予測と治療成績の改善に役立つという申請者の予想の妥当性を示していると判断できる。博士論文の内容の元になっている成果は、3 編の論文に纏められ、関連分野の国際学術雑誌に公表を終えている。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。