

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	医用工学
学籍番号	14D701	氏名	福岡 奈津子
論文題目	SNX-2112 Induces Apoptosis and Autophagy of Nara-H Cells		
<p>(論文要旨)</p> <p><目的></p> <p>Heat shock protein はすべての細胞に普遍的に存在する分子シャペロンの1種で、腫瘍増殖に関係する伝達経路である mTOR 経路や MAPK 経路の活性にも深く関連している。特にがん細胞由来の HSP90 は、正常細胞由来の HSP90 に比べ活性が高く、その阻害剤に対する感受性が高いことが分かっており、HSP90 阻害剤は腫瘍選択性の高い治療薬となり得ると考えられている。新規 HSP90 阻害薬の一つである SNX-2112 は、mTOR 経路のみならず、MAPK 経路など、複数の癌生存に関するシグナル伝達経路の抑制効果があるといわれており、他のがん種においては、臨床試験まで研究が進められている。本研究の目的は、SNX-2112 の未分化多形肉腫 (UPS) に対する抗腫瘍効果を検証し、化学療法に抵抗性を有することが知られている軟部肉腫に対する治療戦略を考察することである。</p> <p><方法></p> <p>軟部肉腫細胞株として Nara-H 細胞を、抗腫瘍薬として HSP90 阻害剤 SNX-2112 を使用した。抗腫瘍効果の評価は MTS assay を用いた。Western blot 法により、mTOR 経路および MAPK 経路の蛋白発現とリン酸化の抑制、更にオートファジーとアポトーシスの誘導を評価した。また、LC-3 に対する免疫染色でオートファジーを、Annexin V/PI/Hoechst の3重染色でアポトーシスの形態学的評価を蛍光顕微鏡により行った。更に電子顕微鏡にてオートファジーおよびアポトーシス細胞を観察した。</p> <p><結果></p> <p>MTS assay では SNX-2112 は時間および容量依存性に Nara-H 細胞に対する抗腫瘍効果を示した。Western blot では、SNX-2112 により時間及び用量依存性に mTOR 経路及び MAPK 経路のリン酸化抑制効果を認めた。また、オートファジーの発現を表す LC3-II、Atg5-Atg12 complex の発現増強および</p>			

P62/SQSTM1の抑制を認め、同時にアポトーシスの発現を示唆するCaspase-9、PARPの発現増強が時間および用量依存性に認められた。蛍光顕微鏡による形態学的評価では、LC3免疫染色試験にてコントロールと比較してオートファゴゾームがSNX-2112投与群において増加した。またAnnexin-V/PIHoechstの3重染色ではコントロールと比較してアポトーシス細胞の増加が認められた。更に電子顕微鏡ではコントロールに比べ、SNX-2112の投与により、核の断片化を有するアポトーシス細胞が多数観察され、その中でオートファゴゾームを有するオートファジー細胞が散見された。

<考察>

本研究では Nara-H 細胞株において、SNX-2112 の投与により mTOR 経路および MAPK 経路のリン酸化が抑制され、同時に有意な抗腫瘍効果を認めた。また、オートファジーおよびアポトーシス現象が誘導されていることが確認された。これは、mTOR 経路の抑制によりオートファジーが誘導され、MAPK 経路の抑制によりアポトーシスが誘導されたものと考えられた。オートファジーとアポトーシス誘導の関係については、細胞死が誘導される過程において密接な関係があると思われるが、同時に謎も多く、更なる研究の遂行と分析を要する。本研究の結果から、SNX-2112 は単剤使用で複数のシグナル伝達経路を抑制すると同時に有意な抗腫瘍効果を認め、ヒト軟部肉腫に対する有効な化学療法となり得る可能性が示唆された。

掲 載 誌 名	ANTICANCER RESEARCH 第 38 卷, 第 9 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2018 年 9 月	出版社 (等) 名	International Institute of Anticancer Research
Peer Review	有 ・ 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。