

## 審査の結果の要旨

長阪 一憲

本研究は、HPV 陽性子宮頸癌細胞において共通して存在する E6 および E6AP 依存的ユビキチンプロテアソームシステムに注目した、プロテアソーム阻害剤を用いた HPV 陽性子宮頸癌に対する新規治療法の検討を行った。細胞は、HPV 陽性子宮頸癌細胞株である CaSki 細胞、HeLa 細胞また HPV 陰性子宮頸癌細胞株である C33a 細胞を用いた。E6 癌蛋白が利用する、ユビキチンプロテアソームシステム分解系の蛋白分解装置であるプロテアソームを、プロテアソーム阻害剤である MG132 によって不活性化し、E6 癌蛋白に標的とされ分解を受けていた細胞内での癌抑制蛋白 (p53、hDlg、hScrib) の蛋白発現の安定化、アポトーシス誘導能、抗腫瘍効果を導く仮説を立て、HPV の発癌過程で利用されるユビキチンプロテアソームシステムを標的とする新規治療の臨床応用を目指した基礎的検討を行い、下記の結果を得ている。

- ① MG132 の細胞増殖抑制効果、細胞毒性については MTT アッセイ法にて検討を行った。CaSki、HeLa 細胞では感受性が高く、(CaSki; IC50  $1.12 \pm 0.06 \mu\text{M}$ , HeLa; IC50  $7.43 \pm 1.24 \mu\text{M}$ )、一方で HPV 陰性子宮頸癌細胞株である C33a は感受性が低かった (IC50  $> 10 \mu\text{M}$ )。
- ② MG132 添加時間および濃度依存的に、HPV 陽性細胞株 (CaSki, HeLa) では分解されていた p53、hScrib、hDlg の蛋白発現の安定化が認められた。
- ③ MG132 により、HPV 陽性細胞株 (CaSki, HeLa) では細胞周期の G1 期/G2 期停止が起こり、アポトーシスが誘導された。
- ④ HPV 陽性子宮頸癌細胞に対する MG132 の抗腫瘍効果は、他の癌種で指摘されているような NFkB の活性化制御によるものではなく、癌抑制蛋白の発現回復による可能性が高い。
- ⑤ HPV 陽性子宮頸癌担癌マウスでのみ、MG132 腹腔内投与による p53、hDlg、hScrib 蛋白量の回復が見られ、これらの癌抑制蛋白の発現回復とともにアポトーシスが誘導される抗腫瘍効果が見られた。

以上の基礎的検討により、本研究は、現在、標準療法として使用されている化学療法では多くとも 20~30%の奏効率である子宮頸癌治療において、より奏効率の高い治療法の候補として、プロテアソーム阻害剤は、新規に提唱できる可能性を秘めていると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。