

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 花 尻 和 幸

本研究は肝癌に対する新しい抗腫瘍療法の研究開発のため、ラット肝癌細胞株とラット肝癌モデルを用いて、JNK(c-Jun N-terminal kinase)阻害剤およびマイクロバブル併用 HIFU (high-intensity focused ultrasound)による治療を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. MAPK(mitogen activated protein kinase)ファミリーメンバーである JNK とその基質である c-Jun は肝発癌に関与していることが示されている。ラット肝癌細胞株である McA-RH7777 を用いて、JNK 阻害剤 SP600125 を投与し細胞増殖アッセイを行ったところ、Cell viability の低下が示された。また、PCNA(proliferating cell nuclear antigen)の発現低下が Western blot により示された。阻害剤による JNK の制御は、ラット肝癌細胞株の増殖を抑制する効果があることが示された。
2. DEN(diethylnitrosamine)誘発のラット肝発癌モデルを作成し、その結節性病変をエコーで観察して、結節のサイズと組織学的悪性度の相関を検討した。前癌病変であると考えられる直径が 4 mm 未満の結節において、肝癌細胞株に対する増殖抑制効果が認められた SP600125 をエコーガイド下に組織内注射したところ、DMSO を投与した結節と比較して、増大率(=注射 7 日後の結節の体積/注射前の結節の体積)の低下が示された。
3. HIFU は低侵襲な治療法として注目されているが、健常動物において、マイクロバブル製剤を併用することにより、局所での発熱上昇及び焼灼体積の増加が認められることが報告されている。DEN 誘発のラット肝癌モデルを用いて、肝腫瘍に対し HIFU 照射する前に、マイクロバブル製剤として超音波造影剤 Levovist®投与したところ、平均焼灼体積($275.3 \pm 120.0 \text{ mm}^3$)はコントロール群($60.1 \pm 23.6 \text{ mm}^3$)と比較して、約 4.5 倍に拡大した。
4. ラット c-Jun をターゲットとする si RNA(small interfering RNA)を発現する sh RNA(short hairpin)型ベクターを尾静脈から急速静注したところ(ハイドロダイナミクス法)、ラット肝での c-Jun の発現抑制が RT-PCR により示された。マウスにおいて、非ウイルス性遺伝子導入法であるハイドロダイナミクス法は効率の良い si RNA のデリバリー法として用いられていたが、ラットでも有用であることが示された。

以上、本論文はラット肝癌モデルにおいて、JNK 阻害剤の組織内注射による抗腫瘍効果をエコーで評価し、マイクロバブルを併用した効率よい HIFU 治療法を考案した。本研究は肝細胞癌に対する新しい抗腫瘍療法の研究開発を推進し、肝癌の予後改善に向け、重要な貢献をなすと期待され、学位の授与に値するものと考えられる。