

審査の結果の要旨

氏名 秀野泰隆

本研究は、転写調節因子であり、癌の進行において重要な役割を果たす分化抑制因子 Id (inhibitor of differentiation / inhibitor of DNA binding) 蛋白に着目し、RNA 干渉 (RNAi) を用いて Id1、Id3 をダブルノックダウンした膵癌 (MIA-PaCa2) および大腸癌細胞株 (HT29) を用い、Id1、Id3 の癌治療における新たな標的分子としての有用性について検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 膵癌細胞株の腹膜播種に及ぼす Id1/Id3 ダブルノックダウンの影響

- (1) Id1/Id3 ダブルノックダウンにより、細胞増殖、細胞運動能が有意に低下した。
- (2) Id1/Id3 ダブルノックダウンにより、細胞表面のレセプターであるインテグリン $\alpha 3 \beta 1$ 、及び $\alpha 6 \beta 1$ の発現が低下した。また、そのことにより細胞外基質蛋白であるラミニンへの細胞接着能が有意に減少した。
- (3) マウス腹膜播種モデルにおいて、形成された腹膜結節の総重量は、Id1/Id3 ダブルノックダウンにより、有意に減少した。また、腹膜播種マウスより採取した腹水中の VEGF 濃度は低下傾向を示した。以上より、Id1/Id3 ダブルノックダウンにより、腹膜播種が抑制されることが示された。

2. 大腸癌細胞株の抗癌剤感受性に及ぼす Id1/Id3 ダブルノックダウンの影響

- (1) 5-FU 投与により大腸癌細胞株の増殖は抑制され、細胞周期は S 期停止を示した。しかし、Id1/Id3 ダブルノックダウンの影響は認められなかった。
- (2) SN38 の濃度依存性に大腸癌細胞株の増殖は抑制されたが、Id1/Id3 ダブルノックダウンにより増殖抑制効果が有意に増強した。SN38 の作用により、細胞周期の G2/M 期停止が認められたが、Id1/Id3 ダブルノックダウンの影響は認められなかった。また、細胞周期の停止に加え、SN38 作用によりアポトーシスの誘導が認

められ、Id1/Id3 ダブルノックダウンにより増強していた。これが Id1/Id3 ダブルノックダウンの細胞増殖抑制効果に及ぼす影響の機序であると考えられた。

- (3) オキサリプラチンの濃度依存性に大腸癌細胞株の細胞増殖は抑制され、Id1/Id3 ダブルノックダウンにより有意に増強された。オキサリプラチンの濃度によって細胞周期の停止部位が異なることが確認されたが、Id1/Id3 ダブルノックダウンにより、コントロール細胞と比較し、より低濃度のオキサリプラチン処理で同様の作用が出現することが確認された。また、オキサリプラチン作用によるアポトーシス誘導も確認され、Id1/Id3 ダブルノックダウンにより増強された。

以上、本論文は Id1、Id3 蛋白が膵癌細胞の増殖や腹膜播種の形成において重要な役割を担っていることを確認した。また、大腸癌細胞において Id1、Id3 の抑制が薬剤の感受性を高める可能性が示唆された。本研究は、難治である膵癌の新たな治療戦略を提唱する重要な研究であり、また大腸癌治療において、抗癌剤感受性の予測マーカーとしての可能性、さらには化学療法の治療成績を向上させ得る新たな戦略を提唱する研究であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。