

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	松 永 篤 志
主 論 文 題 名				
Inhibition of heat shock protein 27 phosphorylation promotes sensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer cells (HSP27のリン酸化阻害は大腸癌細胞の5-FU感受性を増強する)				
(内容の要旨)				
<p>近年の大腸癌に対する全身化学療法の進歩はめざましく、抗癌剤5-fluorouracil (5-FU) を基盤とした多剤併用療法により患者の予後は著明に改善した。しかし、いまだ5-FUの感受性や耐性に関わる信頼できる因子は同定されていないのが現状である。</p> <p>一方、Heat shock protein (HSP) はシャペロン蛋白として知られており、抗アポトーシス蛋白や細胞生存、組織再生に関与すると考えられている。HSP27もその蛋白の1つであり、癌との関連において発癌や治療抵抗性、アポトーシス抑制に働くことが考えられている。</p> <p>これまでの研究で、大腸癌におけるHSP27発現と5-FU感受性との間に関連があることを明らかにしてきた。(Tsuruta M. et al <i>Oncol Rep</i> 20: 1165-1172, 2008,/ Hayashi R. et al <i>Oncol Rep</i> 28: 1269-1274, 2012)</p> <p>また、HSP27はセリン残基 (ser15, ser78, ser82) がリン酸化されることで活性化することが知られているが、今回、HSP27発現あるいはリン酸化が5-FU暴露により変化するかを確認し、さらにHSP27のリン酸化を特異的キナーゼ・インヒビターを用いて抑制することで、大腸癌の5-FU感受性への影響を明らかにすることを目的とした。</p> <p>HSP27高発現のヒト大腸癌細胞株 (HCT116, HCT15) とHSP27低発現のヒト大腸癌細胞株 (HT29) を用いて、5-FUおよびHSP27リン酸化酵素阻害剤 (SB203580 : p38 MAPK阻害剤) を暴露し、HSP27の発現変化およびリン酸化HSP27(pHSP27: p-Ser15, p-Ser78, p-Ser82)の発現変化をWestern blotting法で解析した。HCT116, HCT15では、5-FU暴露により主にpHSP27 (p-Ser78) の発現が亢進し、SB203580暴露により濃度依存性にpHSP27 (p-Ser78) の発現が抑制された。また、HT29では、5-FUおよびSB203580暴露による発現変化は僅かであった。</p> <p>SB203580暴露時の5-FU感受性変化をみるMTT解析では、HCT116, HCT15において、SB203580暴露により5-FU感受性は有意に増強したが、HT29では変化は認められなかった。また、これらヒト大腸癌細胞株におけるSB203580の細胞増殖に与える影響について解析したが、SB203580は細胞増殖に有意な影響を与えなかった。</p> <p>以上より、大腸癌細胞においてHSP27の機能的抑制 (リン酸化阻害) により、5-FU感受性は増強することが示された。今後、大腸癌に対する5-FUを基盤とした化学療法において、HSP27の発現抑制やリン酸化阻害は新たな治療戦略となる可能性がある。</p>				