

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	松永篤志
論文審査担当者	主査	外科学	北川雄光	
	病理学	金井弥栄	臨床薬剤学	谷川原祐介
	先端医科学	佐谷秀行		
学力確認担当者	河上裕		審査委員長	金井弥栄
			試問日	平成27年11月19日
(論文審査の要旨)				
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)				
<p>Heat shock protein 27 (HSP27) はser (15,78,82) 残基のリン酸化により活性化され、シャペロン蛋白として機能することが知られている。本研究では、大腸癌細胞株において、HSP27のリン酸化阻害（機能阻害）が抗癌剤（5-FU）の感受性に与える影響を検討した。3種類のヒト大腸癌細胞株を用い、特異的キナーゼ・インヒビター（SB203580：p38 MAPK阻害剤）に暴露してHSP27のリン酸化を阻害した結果、5-FUの感受性が有意に増強することが示された。</p> <p>審査では、まずHSP27と5-FUの薬理作用との関連について問われ、HSP27は大腸癌細胞のアポトーシス制御により5-FUの感受性に関与する可能性があるかと回答された。次に、既報のHSP27と他抗癌剤（イリノテカンなど）感受性との関連、介在する機序について問われ、アポトーシス制御に関与するcaspase-3の発現変化によりHSP27が多剤感受性と関連する可能性があるかと回答された。</p> <p>また、HSP27発現変化と5-FU感受性との関連について問われた。過去の実験において、shRNAを用いHSP27発現を恒常的に抑制する大腸癌細胞株を作成した。<i>in vitro</i>と<i>in vivo</i>において5-FU感受性について検討した結果、HSP27発現抑制により5-FU感受性は増強したと回答された。さらに、今回用いたリン酸化酵素阻害剤がHSP27に特異的である根拠について問われた。今後、恒常的にHSP27をリン酸化する実験が必要であることが提案された。また、1つの方法として5-FU投与後の生検検体を用いたHSP27の解析実験などの必要性について回答された。</p> <p>また、臨床検体を用いた検討を行ったか否かについて問われた。大腸癌の術後補助化学療法としてフッ化ピリミジン製剤が投与された症例と投与されなかった症例においてqRT-PCR法によりHSP27 mRNA発現量を測定して予後との関連について統計学的解析を行った。その結果、補助化学療法群ではHSP27低発現群は高発現群に比して有意に無再発生存率および全生存率が高かったと回答された。</p> <p>最後に、本研究の臨床応用につき問われた。大腸癌術後の切除検体を用いPCR法などでHSP27発現を確認し、低発現であれば抗癌剤（5-FU）の感受性が高い可能性があり、術後補助化学療法を導入する指標になる可能性があるかと回答された。また、高発現であっても特異的リン酸化酵素阻害剤を抗癌剤と同時投与することで抗癌剤の感受性が増強することが期待できると回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、HSP27の機能的抑制（リン酸化阻害）により、5-FUの感受性は増強することが示された点において、有意義な研究であると評価された。</p>				