

グ試験に用いることができ、癌細胞の同所移植モデルの開発基盤技術として重要な役割を果たすとともに、3D培養に新しい流れをもたらすものと期待する。

論文審査の要旨

癌細胞を用いた実験モデルは、単細胞での評価が実際の臨床成果と一致しない場合が多く、組織の特徴を踏まえたより臨床的な評価モデルの開発が望まれている。今回の研究は、細胞シート工学技術を用いて新しい癌評価モデルを開発することを目的とした。温度応答性培養皿でヒト癌細胞シートの作製、癌細胞シートの重層化（組織構築）、さらにマウスへの移植モデルを作製して、新しい固形癌の担癌モデルを開発した。癌シートによる組織構築に成功したことは初めての試みである。さらに癌シートをマウスへ移植することで癌細胞の進展様式が、現在の癌単細胞を用いた癌治療評価モデルと比較し周囲組織への浸潤を示したことから、IVIS（発光腫瘍モデルをIVISにより光を測定することにより定量することができるもの）を用いた腫瘍体積の測定でも、大きく、ばらつきのない大きな腫瘍を形成した。新しい癌評価モデルの作製に成功した。

56

氏名	中島 豪
学位の種類	博士（医学）
学位授与の番号	甲第 561 号
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（医学研究科専攻、博士課程修了者）
学位論文題目	Osteopontin gene expression is associated with 5FU drug resistance in colon cancer (オステオポンチン遺伝子発現は大腸癌の 5FU 耐性に関連する)
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 投稿予定
論文審査委員	(主査) 教授 山本 雅一 (副査) 教授 丸 義朗, 亀岡 信悟

論文内容の要旨

〔目的〕

大腸癌に対する化学療法はここ数年で飛躍的に進歩してきている。5FU は開発から半世紀以上過ぎているが、現在でも主要治療レジメンの中でキードラッグとして使用されている。オステオポンチン (OPN) は多くの腫瘍細胞において高発現していることが知られており、転移や増殖、炎症などに関与することが報告されている。抗癌剤への耐性獲得は治療を継続していく中でほとんどの患者にみられ、病勢悪化の一因と考えられている。本稿において、抗癌剤耐性と OPN 発現との関係について検討を行った。

〔対象および方法〕

大腸癌細胞株 HCT116 へ OPN に対する siRNA を導入し OPN 発現をノックダウンした (OPN-siRNA 細胞)。OPN-siRNA 細胞およびコントロール細胞へ 0~1,000 μ M の濃度を変えた 5FU を投与し IC₅₀ を求めた。また、切除不能・再発進行大腸癌と診断され、5FU 系抗癌剤である S-1 をベースとした化学療法を行った患者 29 例について、腫瘍内 OPN 発現量と S-1 に対する効果および全生存期間との相関について検討した。

〔結果〕

OPN-siRNA 細胞の 5FU に対する IC₅₀ は 32.9 μ M であった。ネガティブコントロール用 siRNA 導入細胞、トランスフェクション試薬処置のみ、無処置の各コントロール細胞の 5FU に対する IC₅₀ はそれぞれ 6.58 μ M, 7.08 μ M, 6.76 μ M であった。S-1 に奏功しなかった (不変, 増悪) 群の腫瘍内 OPN 発現量は、奏功 (完全奏功, 部分奏功)

した患者群と比較して有意に低かった ($p=0.0387$). 全生存期間については有意差がみられなかった ($p=0.8737$).

〔考察〕

5FUは腫瘍細胞に取り込まれた後代謝を受け、核酸合成阻害を来すことより抗腫瘍効果を発揮する。OPNは細胞増殖を促進することが報告されているが、その発現を siRNA で抑制することにより細胞増殖および5FUの作用点の一つである DNA 合成が抑えられ、結果として5FUへの効果が減弱された可能性が考えられる。また、OPN 発現抑制が薬剤代謝やその下流シグナルへ変化を与え、5FU 耐性へと導かれた可能性もある。これらのメカニズムの解明にはさらなる検証が必要である。また、臨床検体における腫瘍内 OPN 発現量が低い大腸癌患者は、5FU 系抗癌剤である S-1 の効果が有意に低いことがわかった。これは細胞株の結果と相同であり、効果予測因子の一つとなる可能性がある。OPN 発現量は患者の予後とは相関がみられなかった。現在、大腸癌の化学療法は薬剤やレジメンを変更しながら順次行われるため、有意な差とはならなかったものと思われる。

〔結論〕

大腸癌細胞株において、OPN 発現を抑制することにより5FU耐性がみられる。また、大腸癌患者における5FU系抗癌剤の効果は腫瘍内 OPN 発現量と相関する。

論文審査の要旨

オステオポンチン (OPN) は多くの腫瘍細胞で高発現しており、転移や増殖などに関わることが報告されている。今回、抗癌剤耐性と OPN 発現との関係について検討した。大腸癌細胞株の OPN 発現を siRNA で抑制し5FUに対する IC_{50} を求めた。また、5FU系抗癌剤である S-1 で化学療法を行った切除不能大腸癌患者 29 例について、腫瘍内 OPN 発現量と S-1 に対する効果との相関について検討した。OPN 発現抑制細胞の IC_{50} はコントロール細胞と比較して約 5 倍高かった。また、S-1 不応患者群の腫瘍内 OPN 発現量は奏功群と比較して有意に低かった。臨床検体においても低発現症例の効果が低く、細胞株の結果と同様であった。OPN の発現抑制により細胞増殖および5FUの作用点の一つである DNA 合成が抑えられ、5FUへの効果が減弱された可能性や、薬剤代謝のシグナルへ変化を与え、5FU 耐性へと導かれた可能性が考えられた。

— 57 —

氏名	ミヤギ ジュン コ 宮 城 純 子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 562 号
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Valproic acid inhibits dopamine release in response to a fear-conditioned stimulus in the basolateral amygdala of methamphetamine-sensitized rats (統合失調症の情動認知障害に対するバルプロ酸の作用機序 メタンフェタミン過感受性ラットの恐怖条件刺激による扁桃体ドパミン放出による検討)
主論文公表誌	European Journal of Pharmacology 投稿中
論文審査委員	(主査) 教授 石郷岡 純 (副査) 教授 川上 順子, 内山真一郎

論文内容の要旨

〔背景〕

抗てんかん薬であるバルプロ酸 (VPA) は、躁うつ病の治療薬として確立している。また昨今では、統合失調症の不安や焦燥などの情動障害に対する有効性も報告されている。情動記憶処理は扁桃体が中枢組織であり、扁桃