

(別紙様式第3号)

## 論文要旨

### 論文題目

PDGF  $\alpha$  receptor is a mediator for Cisplatin-induced Met expression  
(PDGF  $\alpha$ 受容体は、シスプラチニン依存的なMetの発現誘導に関与する)

氏名 Thongsevanh   
PHONAPHONH

[目的]	長年にわたって、白金系の抗癌剤が
化	学療法の主流をなしてきました。しかしながら
使	用にあたっては、ほぼすべての腫瘍におい
て	耐性化が生じるという難点が存在する。抗
癌	剤の有する抗腫瘍効果は、その曝露後に癌
細	胞内に生じる活性酸素に起因している。し
か	しながら、この際生じる活性酸素は、癌治
療	療後のがんの進展にも関与していることが近年
明	明らかになっている。本研究では、この癌治
療	療の際に生じる活性酸素がどのようにして癌
の	の進展を誘導しているのか検討することを目指
的	とした。
[方法]	本研究では、抗癌剤や放射線に対し
て	耐性を有していることが報告されている、
子	宮頸癌細胞株である、SiHa細胞を実験に使
用	した。抗癌剤耐性化が生じる際には、複数
の	受容体型チロシンキナーゼ(Receptor Tyrosine
Kinase:RTK)	の活性化が生じることが明らかにな
つ	つている。さらに、いくつかのRTKは活性酸
素	依存的に活性化されることが報告されてい

る。そこで本研究では、抗癌剤曝露後に生じる活性酸素がRTKに与える影響を検討した。

[結果] 抗癌剤曝露後にSiHa細胞内に活性酸素が生じていることを、DCFアッセイ法を用いて確認した。続いて、抗癌剤曝露後に生じる活性酸素が癌細胞死に与える影響をMTTアッセイ法により検討した。抗酸化剤で前処理した癌細胞においては、抗癌剤による癌細胞死が抑制されることが観察された。抗癌剤処理した際に発生する活性酸素がPDGF $\alpha$ 受容体を活性化し、Metタンパク質の発現を上昇させることを見出した。さらにPDGF $\alpha$ 受容体をimatinibで阻害することで、シスプラチン曝露後に生じるMetタンパク質の発現上昇が抑制されることを確認した。最後にMetの活性化は、paracrineによるHGF刺激が関わって活性化されることを確認した。

[考察] 本研究により、抗癌剤曝露後に生じる活性酸素は、癌細胞死を誘導する役割を有しているのみならず、PDGF $\alpha$ 受容体やMetな

どの受容体型チロシンキナーゼの活性化を誘導していることが判明した。さらにPDGF $\alpha$ 受容体が、シスプラチニ曝露後に生じるHGF受容体(Met)の発現上昇に関与していることが判明した。抗癌剤耐性化の過程には活性酸素を介したチロシンキナーゼ間のネットワークが存在している可能性が示唆された。

[結論] PDGF $\alpha$ 受容体阻害剤であるimatinibは臨床幅広く使用されている分子標的薬である。一連の実験結果は、抗癌剤耐性化を阻害する有効な方法を提示しており、今後の化学療法と分子標的薬との併用療法の新たな治療戦略を提案できるものと考えている。

平成 25 年 / 月 28 日

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏名	Thongsavanh PHONAPHONH	
論文審査委員		審査日 平成 25 年 1 月 28 日			
		主査教授 山本秀幸			印
		副査教授 吉見道己			印
		副査教授 斎藤誠一			印
(論文題目) PDGF $\alpha$ receptor is a mediator for Cisplatin-induced Met expression (PDGF $\alpha$ 受容体はシスプラチニン依存的な Met の発現上昇に関与する)					
<p>本研究の背景と目的、研究結果と方法、研究成果を審査した。その結果を以下に要約する。</p> <p>1. 研究の背景と目的</p> <p>抗癌剤の作用機序として、活性酸素の産生が関与することが報告されている。一方、癌細胞が発現している様々な受容体型チロシンキナーゼ(RTK)が、抗癌剤および放射線に対する耐性化に関与していることが知られている。この耐性化にも、抗癌剤や放射線曝露後に産生される活性酸素が関与していることが示唆されている。Met は、hepatocyte growth factor (HGF) をリガンドとする RTK であり、抗癌剤および放射線耐性化のみならず、分子標的薬であるゲフィチニブに対する耐性化にも関与していることが知られている。しかし、これまで、活性酸素の Met に対する影響については不明であった。本研究では、抗癌剤曝露後に生じる活性酸素が platelet-derived growth factor <math>\alpha</math>受容体(PDGF <math>\alpha</math>受容体)と Met を介して癌細胞の耐性化に関与する可能性を検討した。実験には、抗癌剤や放射線などの酸化ストレスに対して耐性を有する子宮頸癌細胞株 SiHa 細胞を用いた。</p> <p>2. 研究方法と結果</p> <p>SiHa 細胞に過酸化水素や抗癌剤であるシスプラチニンを加えると、細胞内活性酸素濃度が上昇した。また、シスプラチニンにより PDGF <math>\alpha</math>受容体のチロシン残基のリン酸化と Met タンパク質が増加した。この PDGF <math>\alpha</math>受容体のリン酸化と Met タンパク質の増加は、抗酸化剤である N-アセチルシステイン(NAC)により顕著に抑制された。シスプラチニンによる Met タンパク質の増加は PDGF 受容体の阻害剤であるイマチニブにより抑制され、逆に PDGF 処理により Met タンパク質が増加した。血清のない条件では、Met の活性化は認められなかった。シスプラチニンの 48 時間処理後の HGF 添加により、Met が活性化され、PKB/Akt が活性化された。MTT 測定では、シスプラチニンによる細胞死がイマチニブにより増強された。</p> <p>3. 研究成果の意義と学術的水準</p> <p>以上の結果から、SiHa 細胞において、シスプラチニン処理により生じた活性酸素が PDGF <math>\alpha</math>受容体を活性化して、Met の発現を引き起こすことが明らかとなった。Met の活性化は、PKB/Akt を活性化して細胞死を抑制することが示唆された。本研究は、PDGF <math>\alpha</math>受容体を発現している腫瘍に対して、抗癌剤と分子標的薬であるイマチニブの併用療法が有効である可能性を示唆しており、今後の癌の化学療法に重要な知見をもたらす研究であると考えられた。</p> <p>以上により、本論文は学位授与基準を満たすものであると判断した。</p>					

備考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。

2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。

3 \*印は記入しないこと。