

氏名	川崎賢祐
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4282 号
学位授与の日付	平成20年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	REIC/Dkk-3 overexpression downregulates P-glycoprotein in multidrug-resistant MCF7/ADR cells and induces apoptosis in breast cancer (REIC/Dkk-3遺伝子強制発現は、MCF7/ADR多剤耐性乳癌細胞株においてP糖蛋白を抑制すると同時にアポトーシスを誘導する)
論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 吉野 正 准教授 木浦 勝行

学位論文内容の要旨

本研究の目的は、乳癌において REIC(Reduced Expression in Immortalized Cells)/Dickkopf-3(Dkk-3) 遺伝子の強制発現がアポトーシスを誘導するかどうかを検討し、P-gp に注目して、REIC 遺伝子が薬剤耐性に及ぼす影響についても同時に検討した。

スクリーニングでは薬剤耐性 MCF7/ADR も含め、今回使用したすべての乳癌細胞株においてその発現は抑制されていた。In vitro, In vivo いずれでも REIC アデノウイルスベクターはアポトーシス誘導と腫瘍増殖抑制効果を認めた。

REIC 強制発現は MCF7/ADR において薬剤感受性増強の効果があつた。また、MCF7/ADR において REIC 強制発現が JNK, c-Jun の活性化を介して P-gp を抑制しており、薬剤耐性緩和に関与していると考えられた。

本研究においては REIC アデノウイルスベクターの有意な抗腫瘍効果を認めた。その作用機序として、アポトーシスを誘導するだけでなく、他の抗癌剤との併用において薬剤耐性の緩和による効果増強効果を併せ持っていることが示唆された。今後、乳癌および薬剤耐性癌に対する REIC アデノウイルスベクターの効果が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は、乳癌において REIC (reduced expression in immortalized cells) 遺伝子の強制発現が癌細胞にアポトーシスを誘導するか否かを検討した研究である。REIC は正常乳管上皮や線維芽細胞に発現するが、各種乳癌細胞株には発現していない。乳癌細胞株にアデノウイルスベクターを用いて REIC の強制発現を行ったところ、各種乳癌細胞株に有意なアポトーシス誘導をみた。ヌードマウス皮下腫瘍モデルに REIC アデノウイルスを腫瘍内注射したところ、著明な腫瘍増殖抑制効果を認めた。興味深いことに、アドリアマイシン耐性腫瘍株は、REIC アデノウイルス投与により同薬剤に対する感受性が増強した。この背景として、REIC 強制発現が JNK、cJun の活性化を介して多剤耐性マーカーである P-glycoprotein (P-gp) の発現を抑制していることを見出した。以上から、アデノウイルスベクターは乳癌細胞にアポトーシスを誘導するだけでなく、他の抗癌剤の効果増強作用を示すことを明らかにした。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。