

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

印

(学位論文のタイトル)

Heat shock-induced HIKESHI protects cell viability

via nuclear translocation of heat shock protein 70

(温熱にて誘導されるHIKESHIはHSP70の核内輸送を介して細胞の生存率を維持する)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

## 【背景】

胃癌の腹膜再発は予後不良であり腸閉塞や腹水などの症状を引き起こす。そのような症例に対し温熱療法が行われているが、耐性の問題を認める。温熱治療と関連の強いHeat Shock Protein (HSP)、特にHSP70は卵巣癌や乳癌において過剰発現が予後不良と関係していることが報告されており、HSP70阻害剤の開発が行われているが正常細胞障害に伴う副作用を認め、実用化されていない。HIKESHIは、温熱刺激時にHSP70を核内へ輸送する蛋白として日本人により発見され、命名された。胃癌におけるHIKESHI発現の意義や温熱療法との関連は報告されておらず、胃癌とHIKESHIの関連、治療標的としてHIKESHIの意義を検討した。

## 【材料および方法】

## 1) 臨床検体を用いた研究

病態総合外科にて1999年から2006年までの間に手術を施行した胃癌207症例(男性145人、女性62人)を対象とした。免疫染色を施行し207症例のHIKESHI発現を評価した。細胞質におけるHIKESHI発現を発現強度に応じてスコア0を発現なし、スコア1を弱発現、スコア2を強発現として評価した。症例は、低発現群(スコア0)と高発現群(スコア1および2)の2群に分け、臨床病理学的因子との関連を統計学的に検討した。

## 2) 胃癌細胞株を用いた研究

温熱刺激によるHIKESHIの誘導とsiRNAを用いてHIKESHI機能を抑制し、抗癌剤や温熱刺激による増殖能の変化を検討した。蛍光免疫染色を行い、温熱刺激によるHIKESHIとHSP70の細胞質内と核内の局在の変化を検討した。

## 【結果】

## 1) 臨床検体を用いた研究

HIKESHIは、非癌組織よりも癌組織においてより強く発現し、主に細胞質での発現を確認した。HIKESHI低発現群76例、高発現群131例と分類された。生存率曲線では全生存期間において発現の強度による差は認めなかった( $p=0.8746$ )。臨床病理学的因子との関連では、リンパ管侵襲において高発現群で有意に多く認めた( $p=0.049$ )。

## 2) 胃癌細胞株を用いた研究

43°Cの温熱刺激時間依存性にMKN7、MKN45においてHIKESHI発現の増強を認めた。siRNAを用い

てHIKESHIを抑制した場合、抑制のみや5-FU投与では増殖能に変化は認めなかったが、43°Cの温熱刺激を3時間与えた場合では、コントロール群と比較しHIKESHI抑制群では増殖能が有意に抑制された。蛍光免疫染色では温熱刺激を加えたとしてもHIKESHI抑制によってHSP70の核内移行が阻害されることを確認した。

#### 【考察】

胃癌において治療として温熱療法を施行していない場合、HIKESHI発現が予後と関連しないことが示唆された。しかし、リンパ管侵襲において差を認め、癌進行マーカーとなる可能性を認めた。HSP70は温熱刺激時に細胞質から核内に移行し、細胞障害から細胞機能の回復に重要な蛋白であり、HIKESHIがその輸送体として必須であることが示唆された。HIKESHI機能を抑制しても、正常温度であれば、細胞増殖能に影響を与えず、また抗癌剤の感受性の変化も認めない。一方で、43°Cの温熱刺激によって、HIKESHI抑制群では増殖能の低下を認めた。温熱療法は局所療法として行われており、HIKESHI阻害剤との併用でより局所の治療感受性を高め、全身的な副作用の軽減が可能かもしれない。

#### 【結論】

胃癌においてHIKESHI発現は、標準治療における予後や臨床病理学的因子と関連性は低いと考えられた。温熱療法を併用することによってHIKESHIが難治性胃癌の新たな治療標的となる可能性がある。