

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号	甲第 2348 号	氏名	正司 政寿
	論文審査担当者	主査	大井 章史 印
		副査	金子 周一 印
			源 利成 印

学位請求論文

題 名

Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, enhances radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma

(ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるバルプロ酸は食道癌細胞株で放射線感受性を増大させる)

掲載雑誌名

International Journal of Oncology ;40(6): 2140-2146. 2012 Jun

進行食道癌に対する治療の第一選択は外科的切除とされているが、切除不能高度進行癌や全身状態不良症例に対しては放射線治療に抗癌剤を併用した化学放射線療法が標準治療として広く行われている。Valproic acid (VPA) は臨床で一般的に使用されている抗てんかん薬であるとともに代表的な histone deacetylase (HDAC) 阻害剤としても知られている。これまで VPA が多くの腫瘍細胞株に対して *in vitro* または *in vivo* で放射線感受性増強効果を有することが報告されており、臨床的にも複数の臨床試験でその効果が確認されている。しかし食道癌に対する VPA の放射線感受性増強効果は未だ不明である。本研究の目的は、食道扁平上皮癌細胞において VPA の放射線感受性増強効果を検討するとともに、その作用機序を明らかにすることである。まず、食道扁平上皮癌細胞株 (TE9, TE10, TE11, TE14) を用いて VPA の抗腫瘍効果を MTT アッセイで検討し、VPA のヒストンアセチル化効果をウェスタンブロッティング法で評価した。次に抗てんかん薬として使用した際の臨床的血中濃度においての VPA の放射線感受性増強効果をクロノジェニックアッセイとフローサイトメトリーで検討した。さらに DNA 二本鎖切断に伴う γ H2AX の発現ならびに DNA 二本鎖切断修復酵素の発現性変化をウェスタンブロッティング法と免疫抗体染色法で評価した。結果、VPA はすべての細胞株において用量依存性に増殖を抑制した。VPA は臨床的血中濃度と同等の 0.5 mM の濃度でヒストン H3, H4 のアセチル化を増強した。また、同濃度の VPA は放射線照射後の γ H2AX の発現を増加させ、DNA 二重鎖切断修復における相同組換えに不可欠なタンパク質である Rad51 の発現を低下させた。以上より、VPA は食道癌の放射線感受性を増強し、そのメカニズムとして、ヒストンアセチル化によるクロマチン構造変化による DNA 二重鎖切断の増加と Rad51 の発現低下による DNA 二重鎖切断修復阻害が考えられた。

本研究は食道癌細胞における VPA の放射線増感剤としての有用性とその機序を基礎的に解明したものであり、食道癌放射線治療における VPA の臨床応用の可能性を示唆する非常に有意義な研究と考えられ、学位授与に値する研究と評価された。