

Gene Amplification and Epigenetics are Associated with Increased ABCB1 Expression in Acquired Taxane Resistant Esophageal Squamous Cancer Cells

著者	Anton Sumarpo
号	86
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3593号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00123274

氏名	アントン スマルポ Anton Sumarpo
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成29年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Gene Amplification and Epigenetics are Associated with Increased <i>ABCB1</i> Expression in Acquired Taxane Resistant Esophageal Squamous Cancer Cells (タキサン耐性を獲得した食道扁平上皮癌細胞の <i>ABCB1</i> 高発現は遺伝子増幅とエピジェネティクスにより制御される)
論文審査委員	主査 教授 堀井 明 教授 森 隆弘 教授 大内 憲明

論文内容要旨

The taxanes are applied as potent chemotherapy agents in the treatment of esophageal cancer; however, their therapeutic usefulness is limited by acquired chemoresistance, which is a common drawback to most anti-cancer drugs. In our previous study, to elucidated possible causes for acquisition of resistance, we established three taxane resistance esophageal cancer cell lines and found that *ABCB1* was upregulated in these cells. However, the responsible mechanisms remain unclear. In this study, I explored possible mechanisms that might contribute to upregulated *ABCB1* expression in taxane resistant cells. *ABCB1* amplification was present in taxane resistant cells as shown by significant increases of gene copy number. In addition, after treatment with 5-Aza and/or TSA in parental cell TE1, the *ABCB1* expression was activated, suggesting the involvement of epigenetic mechanism. Moreover, I demonstrated that *ABCB1* downstream promoter was the dominant promoter in taxane resistant esophageal cancer cell lines and the CpG islands were mostly unmethylated in taxane resistant cells when compared to dominantly methylated pattern in parental cells. In conclusion, I propose that *ABCB1* gene amplification alongside with alteration in

(書式 1 2)

epigenetic mechanism could be responsible for acquisition of taxane resistance in esophageal cancer cells.

審査結果の要旨

博士論文題目 Gene Amplification and Epigenetics are Associated with Increased ABCB1 Expression in Acquired Taxane Resistant Esophageal Squamous Cancer Cells
(タキサン耐性を獲得した食道扁平上皮癌細胞の ABCB1 高発現は遺伝子増幅とエピジェネティクスにより制御される)

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 分子病理学 分野
学籍番号 B3MD5007 氏名 Anton Sumarpo

食道がんは悪性腫瘍の中で、予後は悪い方に属する。薬物療法の面では、あまり有効な分子標的薬はなく、従来型の抗がん剤が使用されている。taxane は主に second-line の薬剤として使用されている。しかしながら、薬物療法では耐性獲得は患者の予後を大きく左右する重要な因子である。本研究は、食道がん細胞株を用いて docetaxel と paclitaxel に対する抵抗性を獲得した細胞株を樹立し、その機序を追究したものである。

研究の過程で、初めに ABC トランスポーターの中で ABCB1 の高発現を見出し、高発現の機序が genetic (遺伝子コピー数の増加) と epigenetic (メチル化とヒストン修飾) の両者の変化生じて耐性獲得に至ったことを明らかにした。特に、ABCB1 は 2 カ所のプロモーターが報告されているが、そのうち、下流のプロモーターが重要であることも示し、さらに、ABCB1 の発現抑制により薬剤感受性が回復することを示した。これらは食道がんではこれまで報告されていなかった事実である。また、docetaxel 耐性株は paclitaxel に暴露されても耐性能を発揮し、逆に paclitaxel 耐性株は docetaxel に暴露されても耐性能を発揮することも示し、この機序が多剤耐性につながることも示した。ABCB1 の upregulation により細胞内薬物濃度が減少するため、taxane 系薬剤は細胞外に排出され、これが耐性獲得の主要な機序であることを示唆した研究である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。