

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号		氏名	島田 岳洋
主論文題名 Heat shock protein 27 knockdown using nucleotide-based therapies enhances sensitivity to 5-FU chemotherapy in SW480 human colon cancer cells (Heat shock protein 27の発現を抑制するヌクレオチドベースの治療は、大腸癌細胞SW480の5-FUに対する薬剤感受性を増強する)					
(内容の要旨) Heat Shock Protein (Hsp) 27は、低分子のシャペロン蛋白質で、種々のストレスに対応し産生され細胞を防御する機能を有している。これまでに、大腸癌におけるHsp27の発現と5-FUの薬剤感受性との間には強い逆相関があることが示され、Hsp27は抗癌剤の耐性因子として着目されている。 Hsp27に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドであるApatorsenは膀胱癌や前立腺癌に対する抗腫瘍効果が示され、臨床研究が進行中であるが、大腸癌においては未だ有用な報告がなされていない。本研究ではApatorsenによるHsp27の発現抑制が大腸癌に対する5-FUの感受性を増強すると仮説を立てた。 Hsp27を高発現するヒト大腸癌細胞株SW480に、各濃度のApatorsenを48時間暴露し、Hsp27蛋白レベルの抑制効果をWestern blot法にて検証した。Apatorsenは、濃度依存性にHsp27蛋白発現を抑制し、コントロールのオリゴヌクレオチドであるOGX-411と比較して有意であった。 また、SW480に対してApatorsen投与後に各濃度の5-FUを48時間投与し、細胞の成長阻害率をMTT assay法を用いて検証した。50%阻害濃度 (IC50) を5-FUに対する感受性の指標とした。ApatorsenはOGX-411と比較してIC50を下げ、5-FUの感受性を増強させる傾向にあった。 さらに、同細胞株を用いて、マウス移植モデルにおける5-FU感受性 (腫瘍増殖) とHsp27発現との関連性を評価し、アポトーシスの解析も行った。マウス移植モデルでは、SW480をマウスの両側背部皮下組織に移植した。接種した腫瘍の推定腫瘍体積が500mm ³ に達した時点で、OGX-411と5-FUを投与する群 (n=15)、Apatorsenと5-FUを投与する群 (n=15) に分けた。それぞれ3週間、定期的に腹腔内投与し、推定腫瘍体積を比較した。腫瘍体積は移植後21、28日目にそれぞれOGX+5-FU群よりもApatorsen+5-FU群で有意に小さく、腫瘍抑制効果を示したと考えられた。腫瘍の免疫染色を行いHsp27の発現を評価したところ、Apatorsen+5-FU群で有意にHsp27の発現が抑制されていた。腫瘍のTerminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick-end labeling apoptosis (TUNEL) assayでは、Apatorsen+5-FU群で有意にアポトーシス細胞が多く認められた。 以上より、Apatorsenは大腸癌細胞株SW480におけるHsp27発現を抑制することで5-FUの感受性を増強する可能性が示唆された。大腸癌化学療法において、Hsp27を標的とするApatorsenによる新規治療は非常に有望と考えられる。					