




審査結果の要旨

報告番号	甲 第 / 258 号	氏名	和田 史孝
審査担当者	主査	奥田 康司	
	副主査	中島 収	
	副主査	西 昭徳	
主論文題目： High expression of CD44v9 and xCT in chemoresistant hepatocellular carcinoma: potential targets by sulfasalazine (抗癌剤抵抗性肝細胞癌に高発現する xCT：阻害剤スルファサラジンによる分子標的治療の可能性)			

審査結果の要旨 (意見)

抗がん薬に対する耐性の存在は悪性腫瘍の化学療法における大きな問題で、耐性メカニズムの解明と克服は非常に重要な issue である。その点で、本論文は肝細胞癌において、CD44v9 と xCT の高発現が活性酸素に対する抵抗性をあげ、耐性獲得に重要な役割を果たしていることを証明し、さらに、xCT に対する阻害活性をもつサラゾピリンを CDDP に併用することで抗腫瘍効果を増強させることを示した。サラゾピリンの臨床応用可能な血中濃度における腫瘍増殖抑制効果を証明しており、非常に価値ある研究と考えられる。また、肝細胞癌における CD44v9、xCT の意義や約割に対する研究報告は少なく、独自性も高い。学位論文として十分な価値があると評価する。

論文要旨

CD44のバリエーションアイソフォーム9(CD44v9)は癌幹細胞の細胞膜においてシスチントランスポーターであるxCTと結合し、シスチンの細胞内取り込みに寄与し、還元物質であるグルタチオン (GSH) の生成促進を介し、癌幹細胞に活性酸素種 (ROS) への抵抗性をもたらす。従って、xCTの特異的な阻害剤であるサラゾスルファピリジン(SASP) を用いることは、難治癌である肝癌 (HCC) に対する治療戦略の一助となり得る。免疫染色で未治療のHCCと主要な抗癌剤であるシスプラチン(CDDP) を用いた肝動注化学塞栓療法 (HAIC) 後に残存したHCCを比較すると、治療後に残存したHCCのCD44v9陽性細胞が多く、CDDPを用いたHAICの治療抵抗性にCD44v9-xCT systemが関与していることが示唆された。またCD44v9とxCTが高発現している肝癌細胞株HAK-1Bを用いて細胞増殖及びスフィアアッセイを行うと、いずれもCDDPとSASP同時存在下で顕著な増殖抑制効果を認めた。その時のGSHは低下し、ROSである過酸化水素は上昇し、Western blotでcleaved Caspase-3の発現の増強を認め、アポトーシスが誘導されていた。またin Vivoでも同様な結果を得た。今回我々は、低用量のCDDPに加え効果的な濃度のSASPを加えることによって、ROS介在性のアポトーシスが誘導され、HCCにおけるCD44v9陽性細胞を効果的に死滅させることを明らかにした。従って今回の研究により、SASPが肝がん細胞においてCDDP抵抗性を克服する可能性が示唆された。