

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1041 号	氏 名	代 田 智 樹
論文審査担当者	主 査 田 中 榮 司 副 査 伊 藤 研 一・奥 山 隆 平		

(論文審査の結果の要旨)

Heat Shock Protein 90 (HSP90)はシャペロン蛋白であり、ストレス条件下で発現量は増加する。癌細胞における細胞増殖、分化、浸潤等の重要な役割を果たすプロテインキナーゼやステロイドホルモン受容体等のシグナル伝達分子の多くが HSP90 と相互作用する。HSP90 には ATP 結合部位を有し、HSP90 阻害剤はこの ATP 結合部位を阻害し、クライアントプロテインを不活化し腫瘍細胞増殖を抑制する。腫瘍細胞は通常細胞より HSP90 への依存度が高く、乳癌、食道癌、膵癌などの固形癌において HSP90 発現と予後との相関、また HSP90 阻害剤の有効性が報告されている。本研究では、胆管癌における HSP90 発現の検討、ならびに HSP90 阻害剤の胆管癌への有効性を検討するため、下記の実験を施行した。胆管癌切除検体に対し HSP90 免疫染色を行い、胆管癌と HSP90 発現との臨床病理学的因子との解析を施行した。胆管癌細胞株に HSP90 阻害剤 (NVP-AUY922)を投与し、MTS assay により 50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を算出した。HSP90 阻害剤による HSP90 下流のシグナル伝達分子を Western blotting を用いて評価した。さらに無胸腺マウスに胆管癌細胞株を投与して胆管癌 xenograft mouse を作成、NVP-AUY922 高用量群、低用量群、コントロール群に分け、胆管癌への NVP-AUY922 の有効性を検討した。

その結果、代田は次の結果を得た。

1. 肝内胆管癌及び肝外胆管癌で HSP90 発現陽性症例は全生存期間及び無再発増悪期間において有意に予後不良であった。
2. 多変量解析では、HSP90 発現陽性は肝内胆管癌症例では術前 CA19-9 値、肝内転移、リンパ節転移とともに、肝外胆管癌症例ではリンパ節転移とともに独立予後不良因子として規定された。
3. 胆管癌細胞株において 13 細胞株で NVP-AUY922 の感受性が示された。NVP-AUY922 投与により AKT/MAPK/STAT3 のリン酸化が阻害され、抗腫瘍増殖効果を示す可能性が示唆された。
4. 胆管癌 xenograft model への NVP-AUY922 投与により Ki-67 発現抑制を介した腫瘍増殖抑制効果が認められた。

これらの結果より、胆管癌症例において免疫染色による HSP90 発現が予後を予測するバイオマーカーとなり得る可能性があり、HSP90 阻害剤である NVP-AUY922 は胆管癌に対する有効な抗癌剤となる可能性が示唆された。

よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。