

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Heat Shock Protein 90 Is a Potential Therapeutic Target in Cholangiocarcinoma (胆管癌における Heat Shock Protein 90 発現の治療標的としての可能性)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】胆管癌は本邦全がん罹患数の約 3%を占め、5 年生存率は膵臓癌に次いで約 10%と低い。東アジアに特徴的な難治癌の一つとされ、肝内胆管から発生する肝内胆管癌と肝外胆管から発生する肝外胆管癌に分類される。根治的治療は外科的切除のみであり、有効な抗癌剤はなく、新たな治療法の開発が期待されている。Heat Shock Protein 90 (以下 HSP90) は細胞内分子シャペロンの一つであり、低栄養、低酸素、アシドーシスなどの細胞ストレス状況下で発現が増大する。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 と相互作用すると言われており、近年様々な癌腫(乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、食道癌、膵癌、口腔癌)において HSP90 発現と予後の関係、また HSP90 阻害剤の有効性が報告されている。本研究では肝内胆管癌及び肝外胆管癌における HSP90 発現の臨床病理学的検討、HSP90 阻害剤(NVP-AUY922; Novartis)を用いた in vitro 及び in vivo レベルでの有効性に関して検討した。</p> <p>【方法】肝内胆管癌及び肝外胆管癌切除標本(肝内胆管癌 177 症例、肝外胆管癌 222 症例)を用い、免疫染色による HSP90 発現を評価し、臨床病理学的因子との関係を検討した。胆管癌細胞株(17 細胞株)に、HSP90 阻害剤(NVP-AUY922)を投与し、MTS assay により 50%阻害濃度を算出、Western blotting 法により HSP90 の下流シグナルを評価した。無胸腺マウスに胆管癌細胞を投与して xenograft model を作成し、NVP-AUY922 投与高用量群(50mg/kg)、低用量群(25mg/kg)、control 群の 3 群に分け、腫瘍径を測定し NVP-AUY922 の有効性を評価した。</p> <p>【結果】HSP90 発現陽性例は、肝内胆管癌で 79 症例(44.6%)、肝外胆管癌で 73 症例(32.8%)であり、HSP90 発現陽性症例の全生存期間及び無再発増悪期間は、両疾患で有意に不良であった。多変量解析では HSP90 発現が、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、肝外胆管癌症例において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。胆管癌細胞株を用いた検討では、13 細胞株で NVP-AUY922 に対する感受性を示し、NVP-AUY922 投与により AKT/MAPK/STAT3 のリン酸化が阻害されることが示された。胆管癌 xenograft model の検討では、NVP-AUY922 低容量及び高容量投与群において control 群と比較して有意に腫瘍増殖を抑制されることが示された。また、腫瘍組織の Ki-67 index は、NVP-AUY922 投与群で有意に減少していた。</p> <p>【結論】胆管癌症例における HSP90 の発現は予後不良因子であり、HSP90 発現が予後予測のバイオマーカーとなる可能性がある。HSP90 阻害剤である NVP-AUY922 の投与により AKT/MAPK/STAT3 シグナル経路のリン酸化が阻害されるとともに細胞増殖が抑制され、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。</p>