

## 論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	甲 第 1071 号	氏 名	大 場 崇 旦
論 文 審 査 担 当 者	主 査            山田充彦 副 査            大森 栄      ・ 小泉知展		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>エリブリンは再発乳癌の key drug の 1 つであるが、その耐性機構の知見は乏しい。エリブリン耐性機構を解明するために、我々はエリブリン耐性乳癌細胞株を作成し、耐性に関与する遺伝子の同定を試みてきたが、ABC トランスポーターの ABCB1 と ABCC11 が候補遺伝子として同定された。ABC トランスポーターは薬剤排泄に働き、抗癌剤耐性に関与していることが知られており、今回、ABCB1 と ABCC11 が乳癌細胞のエリブリン耐性に関与しているか否かについて、エリブリン耐性乳癌細胞株を作成し、検討した。</p> <p>エストロゲン受容体(ER)陽性/上皮細胞増殖因子受容体 2 型(HER2)陰性乳癌細胞株 MCF7、ZR75-1、ER 陽性/HER2 陽性細胞株 BT474、ER 陰性/HER2 陽性細胞株 SKBR3、ER 陰性/HER2 陰性細胞株 MDA-MB-231、Hs578T、MDA-MB-157 の 7 つの乳癌細胞株でエリブリン耐性株(MCF7/E、BT474/E、ZR75-1/E、SKBR3/E、MDA-MB-231/E、Hs578T/E、MDA-MB-157/E)を樹立し、これらの細胞の ABCB1、ABCC11 発現を RT-PCR およびウエスタンブロットにて解析し、さらに siRNA で発現を抑制した際のエリブリン感受性回復の有無、および HEK293T 細胞に強制発現させた際のエリブリン感受性の変化、さらに乳癌に対する key drug 3 剤(エピルビシン、パクリタキセル、フルオロウラシル)に対する感受性変化の有無を WST assay にて解析した。</p> <p>その結果、大場は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 樹立した 7 つのエリブリン耐性乳癌細胞株で、RT-PCR でこれらの mRNA 発現を解析したところ、その程度は異なるものの 7 細胞株全てで ABCB1 と ABCC11 発現の上昇を認めた。ウエスタンブロット法でのタンパク発現解析でも、7 つのエリブリン耐性株全てで ABCB1、ABCC11 の発現増加を認めた。</li> <li>2. MCF7/E、BT474/E、MDA-MB-231/E で siRNA により ABCB1、ABCC11 発現をそれぞれ抑制すると、エリブリン感受性の部分的な回復が認められた。</li> <li>3. HEK293T 細胞にプラスミドベクターを用いて ABCB1、ABCC11 をそれぞれ強制発現させるとエリブリン耐性が誘導された。</li> <li>4. HEK293T 細胞に ABCB1 を強制発現させると、エピルビシン、パクリタキセルの ABCC11 を強制発現させるとフルオロウラシルの感受性も低下し、MCF7/E と MDA-MB-231/E においてもこれらの薬剤に対する交差耐性が認められた。</li> <li>5. MCF7/E と MDA-MB-231/E において ABCB1 を抑制するとエピルビシン、パクリタキセルの、ABCC11 の抑制によりフルオロウラシルの感受性が回復した。</li> </ol> <p>これらの結果より、ABCB1 と ABCC11 は乳癌の subtype によらずエリブリン耐性に関与しており、エリブリン耐性乳癌細胞株におけるエピルビシン、パクリタキセルとの交差耐性には ABCB1 が、フルオロウラシルとの交差耐性には ABCC11 が関与していると考えられた。ABCB1 や ABCC11 がエリブリンの効果予測に有用な指標となり、これらを抑制することで、エリブリンの感受性を増強できる可能性が示唆される結果と考えられた。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。</p>			