

氏名	片岡 淳朗
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 乙第4476号
学位授与の日付	平成29年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Loss of Runt-related transcription factor 3 induces resistance to 5-fluorouracil and cisplatin in hepatocellular carcinoma (RUNX3の欠失は、肝細胞癌において5-FUとシスプラチンの抵抗性を誘発する)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 吉野 正 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

進行期の肝細胞癌（HCC）治療に用いる抗癌剤として、5-fluorouracil（5-FU）とcisplatin（CDDP）があるが、多くの場合で再発を来す。治療を繰り返す中で治療効果が減弱する抗癌剤の耐性化が一因であり、多剤耐性関連蛋白質（Multidrug resistance-associated protein; MRP）をはじめとする細胞膜トランスポーターの関与が考えられている。これまでに我々は膵臓癌において癌抑制遺伝子のrunt-related transcription factor 3（RUNX3）の欠失が、MRPを介してゲムシタピンの抵抗性を誘導する事を報告してきた。今回、HCCにおいてRUNX3の欠失が5-FUとCDDPの抵抗性を誘導するかを検証した。HCC cell line（Hep3B, Huh7, HLF）でのRUNX3とMRPの発現をWestern blotにより検討した。Hep3B, Huh7に5-FUとCDDPを投与して、細胞数をMTT assayにて評価した。HCC病理標本のRUNX3, MRPの発現を免疫化学染色で評価した。最後にHCC組織のmicroarray データベースを用いて、RUNX3,MRP発現間の相関についても検討した。以上の結果によりRUNX3の欠失は、肝細胞癌において5-FUとCDDPの抵抗性を誘導すると結論付けた。

論文審査結果の要旨

本研究は、肝細胞癌（HCC）における Runt-related transcriptional factor 3（RUNX3）の発現低下が、5-FU やシスプラチン（CDDP）などの抗癌剤耐性に及ぼす影響を検討した基礎的研究である。

ヒト肝癌細胞株に強制的に RUNX3 遺伝子を発現することで、48 時間後には多剤耐性関連蛋白質（Multidrug resistance-associated protein; MRP）の発現が低下し、5-FU および CDDP に対する感受性が増強した。また、HCC 切除標本で RUNX3、MRP の発現を免疫組織学的に解析した結果、MRP 高発現は RUNX3 低発現の組織で見られる負の相関関係が認められた。さらに、遺伝子発現プロファイリング分析でも、RUNX3 と MRP2, 3, 5 発現には有意な負の相関がみられた。

本研究は、さらなる作用機構の解析は必要と思われるが、基礎研究として RUNX3 の発現が MRP 発現の低下を来し、抗癌剤感受性を誘導する可能性を示した点で重要であり、本研究は価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。

審査概要:

初回予備審査時には、学位請求論文中に本文と図の値が一致しない部分があり、その他にも不適切な表現が指摘され、それに対する十分な回答が得られなかったため判定不能とした。その後、本文中の値が間違いであったことが判明し、その他の箇所も含めて掲載誌に修正申請を行い、申請文書とその内容を再審査した結果、予備審査合格と判断した。