

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

PDGF α receptor is a mediator for Cisplatin-induced Met expression

(PDGF α 受容体は、シスプラチン依存的な Met の発現誘導に関与する)

氏名 Thongsevanh 印
PHONAPHONH

[目	的]	長	年	に	わ	た	っ	て	、	白	金	系	の	抗	癌	剤	が
化	学	療	法	の	主	流	を	な	し	て	き	た	。	し	か	し	な	が	ら
使	用	に	あ	た	っ	て	は	、	ほ	ぼ	す	べ	て	の	腫	瘍	に	お	い
て	耐	性	化	が	生	じ	る	と	い	う	難	点	が	存	在	す	る	。	抗
癌	剤	の	有	す	る	抗	腫	瘍	効	果	は	、	そ	の	曝	露	後	に	癌
細	胞	内	に	生	じ	る	活	性	酸	素	に	起	因	し	て	い	る	。	し
か	し	な	が	ら	、	こ	の	際	生	じ	る	活	性	酸	素	は	、	癌	治
療	後	の	癌	の	進	展	に	も	関	与	し	て	い	る	こ	と	が	近	年
明	ら	か	に	な	っ	て	い	る	。	本	研	究	で	は	、	こ	の	癌	治
療	の	際	に	生	じ	る	活	性	酸	素	が	ど	の	よ	う	に	し	て	癌
の	進	展	を	誘	導	し	て	い	る	の	か	検	討	す	る	こ	と	を	目
的	と	し	た	。															
[方	法]	本	研	究	で	は	、	抗	癌	剤	や	放	射	線	に	対	し
て	耐	性	を	有	し	て	い	る	こ	と	が	報	告	さ	れ	て	い	る	、
子	宮	頸	癌	細	胞	株	で	あ	る	、	SiHa	細	胞	を	実	験	に	使	
用	し	た	。	抗	癌	剤	耐	性	化	が	生	じ	る	際	に	は	、	複	数
の	受	容	体	型	チ	ロ	シ	ン	キ	ナ	ー	ゼ	(Receptor Tyrosine					
Kinase:RTK)	の	活	性	化	が	生	じ	る	こ	と	が	明	ら	か	に	な			
っ	て	い	る	。	さ	ら	に	、	い	く	っ	か	の	RTK	は	活	性	酸	
素	依	存	的	に	活	性	化	さ	れ	る	こ	と	が	報	告	さ	れ	て	い

る。	そ	こ	で	本	研	究	で	は	、	抗	癌	剤	曝	露	後	に	生	じ	
る	活	性	酸	素	が	RTK	に	与	え	る	影	響	を	検	討	し	た	。	
[結	果]	抗	癌	剤	曝	露	後	に	SiHa	細	胞	内	に	活	性	酸	
素	が	生	じ	て	い	る	こ	と	を	、	DCF	ア	ッ	セ	イ	法	を	用	
い	て	確	認	し	た	。	続	い	て	、	抗	癌	剤	曝	露	後	に	生	じ
る	活	性	酸	素	が	癌	細	胞	死	に	与	え	る	影	響	を	MTT	ア	
ッ	セ	イ	法	に	よ	り	検	討	し	た	。	抗	酸	化	剤	で	前	処	理
し	た	癌	細	胞	に	お	い	て	は	、	抗	癌	剤	に	よ	る	癌	細	胞
死	が	抑	制	さ	れ	る	こ	と	が	観	察	さ	れ	た	。	抗	癌	剤	処
理	し	た	際	に	発	生	す	る	活	性	酸	素	が	PDGF	α	受	容	体	
を	活	性	化	し	、	Met	タ	ン	パ	ク	質	の	発	現	を	上	昇	さ	
せ	る	こ	と	を	見	出	し	た	。	さ	ら	に	PDGF	α	受	容	体	を	
imatinib	で	阻	害	す	る	こ	と	で	、	シ	ス	プ	ラ	チ	ン	曝	露		
後	に	生	じ	る	Met	タ	ン	パ	ク	質	の	発	現	上	昇	が	抑	制	
さ	れ	る	こ	と	を	確	認	し	た	。	最	後	に	Met	の	活	性	化	
は	、	paracrine	に	よ	る	HGF	刺	激	が	加	わ	っ	て	活	性	化			
さ	れ	る	こ	と	を	確	認	し	た	。									
[考	察]	本	研	究	に	よ	り	、	抗	癌	剤	曝	露	後	に	生	じ
る	活	性	酸	素	は	、	癌	細	胞	死	を	誘	導	す	る	役	割	を	有
し	て	い	る	の	み	な	ら	ず	、	PDGF	α	受	容	体	や	Met	な		

ど	の	受	容	体	型	チ	ロ	シ	ン	キ	ナ	ー	ゼ	の	活	性	化	を	誘
導	し	て	い	る	こ	と	が	判	明	し	た	。	さ	ら	に	PDGF	α	受	
容	体	が	、	シ	ス	プ	ラ	チ	ン	曝	露	後	に	生	じ	る	HGF	受	
容	体	(Met)	の	発	現	上	昇	に	関	与	し	て	い	る	こ	と	が
判	明	し	た	。	抗	癌	剤	耐	性	化	の	過	程	に	は	活	性	酸	素
を	介	し	た	チ	ロ	シ	ン	キ	ナ	ー	ゼ	間	の	ネ	ッ	ト	ワ	ー	ク
が	存	在	し	て	い	る	可	能	性	が	示	唆	さ	れ	た	。			
[結	論]	PDGF	α	受	容	体	阻	害	剤	で	あ	る	imatinib	は			
臨	床	上	幅	広	く	使	用	さ	れ	て	い	る	分	子	標	的	薬	で	あ
る	。	一	連	の	実	験	結	果	は	、	抗	癌	剤	耐	性	化	を	阻	害
す	る	有	効	な	方	法	を	提	示	し	て	お	り	、	今	後	の	化	学
療	法	と	分	子	標	的	薬	と	の	併	用	療	法	の	新	た	な	治	療
戦	略	を	提	案	で	き	る	も	の	と	考	え	て	い	る	。			

(別紙様式第 7 号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	Thongsavanh PHONAPHONH
論文審査委員	審査日	平成 25 年 1 月 28 日	
	主査教授	山本秀幸	印
	副査教授	吉見直己	印
	副査教授	斎藤誠一	印
(論文題目)			
<p>PDGF α receptor is a mediator for Cisplatin-induced Met expression (PDGF α 受容体はシスプラチン依存的な Met の発現上昇に関与する)</p>			
<p>本研究の背景と目的、研究結果と方法、研究成果を審査した。その結果を以下に要約する。</p>			
<p>1. 研究の背景と目的</p> <p>抗癌剤の作用機序として、活性酸素の産生が関与することが報告されている。一方、癌細胞が発現している様々な受容体型チロシンキナーゼ (RTK) が、抗癌剤および放射線に対する耐性化に関与していることが知られている。この耐性化にも、抗癌剤や放射線曝露後に産生される活性酸素が関与していることが示唆されている。Met は、hepatocyte growth factor (HGF) をリガンドとする RTK であり、抗癌剤および放射線耐性化のみならず、分子標的薬であるゲフィチニブに対する耐性化にも関与していることが知られている。しかし、これまで、活性酸素の Met に対する影響については不明であった。本研究では、抗癌剤曝露後に生じる活性酸素が platelet-derived growth factor α 受容体 (PDGF α 受容体) と Met を介して癌細胞の耐性化に関与する可能性を検討した。実験には、抗癌剤や放射線などの酸化ストレスに対して耐性を有する子宮頸癌細胞株 SiHa 細胞を用いた。</p>			
<p>2. 研究方法と結果</p> <p>SiHa 細胞に過酸化水素や抗癌剤であるシスプラチンを加えると、細胞内活性酸素濃度が上昇した。また、シスプラチンにより PDGF α 受容体のチロシン残基のリン酸化と Met タンパク質が増加した。この PDGF α 受容体のリン酸化と Met タンパク質の増加は、抗酸化剤である N-アセチルシステイン (NAC) により顕著に抑制された。シスプラチンによる Met タンパク質の増加は PDGF 受容体の阻害剤であるイマチニブにより抑制され、逆に PDGF 処理により Met タンパク質が増加した。血清のない条件では、Met の活性化は認められなかった。シスプラチンの 48 時間処理後の HGF 添加により、Met が活性化され、PKB/Akt が活性化された。MTT 測定では、シスプラチンによる細胞死がイマチニブにより増強された。</p>			
<p>3. 研究成果の意義と学術的水準</p> <p>以上の結果から、SiHa 細胞において、シスプラチン処理により生じた活性酸素が PDGF α 受容体を活性化して、Met の発現を引き起こすことが明らかとなった。Met の活性化は、PKB/Akt を活性化して細胞死を抑制することが示唆された。本研究は、PDGF α 受容体を発現している腫瘍に対して、抗癌剤と分子標的薬であるイマチニブの併用療法が有効である可能性を示唆しており、今後の癌の化学療法に重要な知見をもたらす研究であると考えられた。</p>			
<p>以上により、本論文は学位授与基準を満たすものであると判断した。</p>			

- 備考 1 用紙の規格は、A 4 とし縦にして左横書きとすること。
 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
 3 *印は記入しないこと。