

論文内容要旨

論文題目

JNK シグナルに着目した卵巣がん治療抵抗性に関する研究

責任講座： 産科婦人科学 講座
氏 名： 清野 学

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景】 卵巣がんは婦人科がんの中でも最も予後の悪い疾患である。初期の治療が奏功し一見寛解に至った後でも多くが再発し、化学療法抵抗性を獲得するケースが多い。卵巣がんの治療抵抗性の原因として卵巣がん幹細胞および非幹細胞の薬剤耐性が挙げられる。我々はこれまでにグリオーマ幹細胞、膵がん幹細胞においてがん幹細胞性の維持に c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK) が重要であることなどを明らかにしてきたが、これらのがんと同様に進行卵巣がんの多くの症例で JNK 経路が活性化していることから卵巣がん幹細胞においても JNK 経路が重要な役割を担っているのではないかと考えた。また卵巣がん細胞（非幹細胞）において JNK 活性がシスプラチン耐性に関わるという報告はあるがパクリタキセル耐性に関わるという報告はない。私は卵巣がん治療抵抗性の克服をめざし、卵巣がん幹細胞および非幹細胞における JNK 経路の役割を検討した。

【方法】 ヒト卵巣がん細胞株 A2780 を用いて卵巣がん幹細胞株 A2780CSC を樹立した。JNK 阻害薬 SP600125 および JNK に対する siRNA を用いて A2780CSC の JNK 活性を抑制した際の A2780CSC のがん幹細胞性について検討した。さらに卵巣がん非幹細胞の薬剤耐性に関する検討について、ヒト卵巣がん細胞株を用いて SP600125 で卵巣がん細胞の JNK 活性を抑制した際のシスプラチンおよびパクリタキセルに対する薬剤感受性を検討した。

【結果】 SP600125 を用いて A2780CSC の JNK 活性を抑制した場合、がん幹細胞マーカーの発現抑制、がん幹細胞性を示す sphere 形成能抑制が認められた。siRNA を用いて A2780CSC の JNK 発現を抑制した際にも同様の事象が認められた。さらに SP600125 で A2780CSC の JNK 活性を抑制した場合、その腫瘍形成能の抑制がみられた。続いて卵巣がん細胞において薬剤抵抗性と JNK 活性の関係を調べた所、JNK 活性が高いほど薬剤耐性が高い傾向にあった。SP600125 存在下（同時処理）ではシスプラチンは抗腫瘍効果を増強させる一方、パクリタキセルでは逆に抗腫瘍効果を減弱させた。これに対して SP600125 を前処理した後にシスプラチンないしパクリタキセル処理（逐次処理）を行うと両者とも殺細胞効果を増強し

た。また、SP600125 とシスプラチンないしパクリタキセルの逐次処理は正常繊維芽細胞の細胞生存率を低下させなかった。

【結論】 卵巣がん幹細胞の幹細胞性維持に JNK 活性が必要であること並びに JNK を抑制することで卵巣がん幹細胞の幹細胞性および腫瘍創始能の喪失を誘導できることを明らかにした。また、前もって JNK 活性を抑制することで卵巣がん細胞のシスプラチンおよびパクリタキセル抵抗性を減弱し化学療法の有効性を高めることができることを明らかにした。また、パクリタキセルの場合、同時処理と逐次処理で JNK 阻害薬の効果が全く逆になることから、卵巣がん細胞において定常状態の JNK 活性とストレス応答性 JNK 活性が卵巣がんの薬剤抵抗性において異なった役割を担うこと、JNK 阻害の時機を工夫することがシスプラチンおよびパクリタキセル耐性卵巣がんに対する有効な治療戦略となりうる可能性を示唆した。

平成 28 年 8 月 4 日


山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 清野 学

論文題目： JNK シグナルに着目した卵巣がん治療抵抗性に関する研究

審査委員：主審査委員

園田 恒彦 

副審査委員

永瀬 智 

副審査委員

石澤 賢一 

審査終了日：平成 28 年 8 月 4 日

【 論文審査結果要旨 】

卵巣がんの化学療法抵抗性の原因としてがん幹細胞が知られていますが、その維持に関与する JNK 経路に着目し、その経路の阻害による治療抵抗性の克服を目的とした研究です。

条件付きで学位論文に値すると思います。

主な修正点)

1. 「はじめに」の項目で卵巣がんに対する一般的な治療法（特に化学療法）に関する記載を加えてください。化学療法→化学療法抵抗性→がん幹細胞→JNK の順に記載をすると理解しやすいと思います。
2. SP600125 とパクリタキセルの同時処理が抗腫瘍効果を減弱するのに対し逐次処理が抗腫瘍効果を増強させた理由をいくつかの可能性を含めて、もう少し詳細に「考察」に記載してください。推察をいれても良いと思います。
3. 結語は「初めて」明らかにした点を強調してください。

微細な修正点)

1. p4 鶴雄隆先生→鶴尾隆先生に訂正
2. 文中では図、図表ではFigureになっています。どちらかに統一してください。