

氏名	上 塚 大 一
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3869号
学位授与の日付	平成15年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Inhibition of inducible NF- $\kappa$ B activity reduces chemoresistance to 5-fluorouracil in human stomach cancer cell line (胃癌細胞株における5FU耐性とNF- $\kappa$ B活性化に関する検討)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 白鳥 康史 教授 西堀 正洋

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

種々の細胞外からの刺激に対して増殖応答やアポトーシスの抑制に働くとされる NF- $\kappa$ B が、癌化学療法に対する耐性にも関与していることが報告されている。また、5FU は消化器癌における化学療法でもっともよく使われている薬剤の一つであるが、臨床の現場においてその薬剤耐性の問題は未だ克服できていない。そこでわれわれは、胃癌細胞株 NUGC3 (感受性株) と 5FU 耐性株である NUGC3/5FU/L (耐性株) を用い、5FU の殺細胞効果とアポトーシスの関係および 5FU に対する耐性と NF- $\kappa$ B の関係について検討した。感受性株では 5FU 投与により著明な増殖抑制がみられアポトーシスの誘導がみられたが、NF- $\kappa$ B の活性化はほとんど起こらなかった。これに対して耐性株では、増殖抑制はあまりみられず、5FU 投与後 9-12 時間後、一時的に NF- $\kappa$ B の活性化がみられアポトーシスの誘導はみられなかった。そこで NF- $\kappa$ B decoy(デコイ)を用いて 5FU により誘導される NF- $\kappa$ B の活性化を阻害したところ、アポトーシスの誘導がみられ、5FU 単独やデコイ単独投与に比べ、より強い増殖抑制がみられた。これらのことから、5FU 投与による殺細胞効果にはアポトーシスが関与しており、耐性株においては 5FU 投与後一時的な NF- $\kappa$ B 活性化が見られ、その活性化された NF- $\kappa$ B によりアポトーシスが抑制されていると考えられた。デコイと 5FU を併用することで 5FU により一時的に活性化される NF- $\kappa$ B をほぼ完全に抑制することができ、その結果 5FU に対する耐性が部分的に解除できることが示された。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は癌化学療法剤 5-FU に対して感受性を示すものと耐性を示すものの 2 種の胃癌細胞株を用いて、5-FU の殺細胞効果とアポトーシスとの関係および 5-FU に対する耐性と NF- $\kappa$ B との関係について検討したものである。感受性株では 5-FU 投与により著明な増殖抑制とアポトーシスの誘導が見られたが、NF- $\kappa$ B の活性化は殆ど起こらなかった。一方、耐性株では、増殖抑制効果は微弱であり、5-FU 投与後 9-12 時間後に一時的な NF- $\kappa$ B の活性化が見られアポトーシスの誘導は起こらなかった。そこで、本細胞に NF- $\kappa$ B Decoy を導入し、5-FU による NF- $\kappa$ B の活性化を阻害したところ、5-FU に反応してアポトーシスが見られ、増殖抑制効果も増強された。すなわち、5-FU 投与による殺細胞効果にはアポトーシスが関与しており、耐性株においては 5-FU 投与後一時的な NF- $\kappa$ B 活性化が起るためアポトーシス誘導が抑制されると考えられた。さらに、デコイと 5-FU を併用することにより、この NF- $\kappa$ B 活性化を抑制でき、その結果 5-FU に対する耐性を部分的に解除できることが示唆された。

以上のように、本研究は従来不明確であった 5-FU に対する薬剤耐性の機構を明らかにすると共に、それに基づいた耐性克服法の開発に関する基盤的知見を示したもので、意義ある研究成果と認めた。

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。