

氏名	包 晓 红
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4624 号
学位授与の日付	平成 24 年 9 月 27 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Antiproliferative effect of the HSP90 inhibitor NVP-AUY922 is determined by the expression of PTEN in esophageal cancer
(食道癌における HSP90 阻害剤 (NVP-AUY922) の抗腫瘍効果は PTEN の発現によって規定される)

論文審査委員 教授 山本 和秀 教授 鶴殿 平一郎 教授 土井原 博義

学位論文内容の要旨

Heat shock protein 90 (HSP90), a molecular chaperone, has provoked great interest as a promising molecular target for cancer treatment, due to its involvement in regulating the conformation, stability and functions of key oncogenic proteins. At present, a variety of chemical compounds targeting HSP90 have been developed and have shown convincing anti-neoplastic activity in various preclinical tumor models. The aim of our study was to evaluate the antitumor effects of a novel HSP90 inhibitor, NVP-AUY922, in esophageal squamous cancer cells (ESCC). Four ESCC cell lines (TE-1, TE-4, TE-8, TE-10) were examined. NVP-AUY922 potently inhibited the proliferation of ESCC, particularly in PTEN-null TE-4 cells with a 2-3 times lower IC₅₀ than the other three cell lines. Western blot analysis showed that PTEN-null TE-4 cells exhibited higher AKT and ERK activity, which contribute to cell proliferation and survival. NVP-AUY922 significantly suppressed the activity of AKT and ERK in TE-4 but not in PTEN-proficient TE-10. Genetic modification experiments demonstrated that the sensitivity to NVP-AUY922 was decreased by exogenous transduction of PTEN in TE-4 and increased by silencing PTEN expression in intact PTEN-expressing TE-10, suggesting that the expression of PTEN may be associated with cell sensitivity in HSP90 inhibition. Furthermore, the enhanced activity of AKT in PTEN-silenced TE-10 was more easily suppressed by NVP-AUY922. Collectively, NVP-AUY922 exhibits a strong antiproliferative effect, revealing its potential as a novel therapeutic alternative to current ESCC treatment. The effect may be improved further by impeding PTEN expression.

論文審査結果の要旨

本研究は、食道癌に対する HSP90 阻害剤の効果を検証し、PTEN の発現状態により、その効果が規定されることを明らかにした。

4 種類の食道癌の細胞株を用いて、HSP 阻害剤である NVP-AUY922 の細胞増殖抑制効果を検討したところ、濃度依存性に細胞増殖を抑制したが、特に TE-4 細胞株で効果が顕著であった。TE-4 細胞株における HSP90 阻害剤の効果の機序を検討したところ、この細胞株では PTEN の発現が消失していた。PTEN の発現と HSP90 阻害剤の関係を、siRNA や transduction を用いて検討したところ、PTEN の発現低下が AKT の発現増強をもたらし、HSP90 阻害剤の感受性を高めることが明らかになった。

本研究は、食道癌細胞株において、PTEN の発現状態が HSP90 阻害剤の効果を規定することを明らかにした点で興味深い。

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。