

審査の結果の要旨

氏名 中村寛江

本研究は、子宮頸癌細胞において、p53 経路非依存的にアポトーシスを誘導できる因子として tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) に着目し、TRAIL 耐性の機序の解明及び、TRAIL 誘導性アポトーシスを増強できる因子として STAT3, survivin 抑制と TRAIL の併用効果を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. HPV16 型陽性子宮頸癌細胞株 CaSki (TRAIL 感受性株) と SiHa (TRAIL 耐性株) の TRAIL 感受性の差の要因を検討したところ、両細胞間のアポトーシス関連蛋白の基礎発現には差はなかった。一方、TRAIL によって誘導される非アポトーシス経路の一つである STAT3 の活性が、CaSki では TRAIL によって抑制されたのに対し、SiHa では抑制されなかった。このことから、両細胞間での TRAIL 感受性の差の要因は TRAIL 刺激に対する STAT3 の反応の差である可能性が示唆された。
2. STAT3 特異的 SiRNA 及び STAT3 阻害剤 S3I-201 を用いて TRAIL 耐性株 SiHa の STAT3 の抑制し、TRAIL 刺激と併用すると、TRAIL 誘導性アポトーシスが相乗的に増強した。また、小胞体(ER)ストレス誘導因子 tunicamycin (TM) によって SiHa の STAT3 は抑制され、TM と TRAIL の併用により TRAIL 誘導性アポトーシスは相乗的に増強した。
3. STAT3 に比し、さらに癌特異的な標的として抗アポトーシス蛋白 survivin に着目し、子宮頸癌細胞における survivin の機能と TRAIL 誘導性アポトーシスにおける survivin の役割について評価した。CaSki, SiHa において survivin 抑制は G2/M 細胞周期停止を誘導し、細胞生存を抑制した。また TRAIL 耐性株 SiHa において、survivin 特異的 SiRNA と survivin 阻害剤 YM155 による survivin 抑制と TRAIL を併用すると、TRAIL 誘導性アポトーシスは相乗的に増強した。よって、survivin も TRAIL 耐性の一因となっている事が示唆された。
4. 天然由来成分 resveratrol (RVT) は SiHa 細胞の STAT3 と survivin を抑制し、TRAIL 誘導性アポトーシスを増強した。
5. 子宮頸癌に対して最も使用される化学療法であるシスプラチンと STAT3, survivin 抑制の併用効果を評価したが、シスプラチン誘導性アポトーシスは増強しなかった。このことから、子宮頸癌で STAT3, survivin などの抗アポトーシス因子を標的とした場合、シスプラチンよりも TRAIL との併用がより効果が高い可能性が示された。

本論文は子宮頸癌細胞において、TRAIL 感受性の差の要因が STAT3 である可能性を示した。さらに、TRAIL と STAT3・survivin 抑制の併用が TRAIL 耐性株 SiHa においても、効率的にアポトーシスを誘導することを示した。本研究では、ヒトパピローマウイルス (HPV) により p53 の機能が抑制される子宮頸癌において、p53 非依存的にアポトーシスを誘導する方法を提示したという点で、今後の子宮頸癌治療に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。