

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第 93 号	氏 名	MYAT TIN HTWE KYAW
審 査 委 員		主 査 氏 名	七島 篤志
		副 査 氏 名	行岡 寛章
		副 査 氏 名	山口 良二
[論文題名]			
<p>The HDAC inhibitor, SAHA, combined with cisplatin synergistically induces apoptosis in alpha-fetoprotein-producing hepatoid adenocarcinoma cells</p> <p>HDAC 阻害剤 SAHA とシスプラチンは α-フェトプロテイン産生肝様腺癌のアポトーシスを相乗的に誘導する。</p> <p>Acta Histochemica et Cytochemica, accepted, 17 pages</p>			
[要 旨]			
<p>稀ながら転移傾向の強く治療後の不良な予後をもたらす、肝細胞様の分化と α-フェトプロテイン産生を特徴とする肝様腺癌 (HAC) から樹立された VAT-39 細胞株では、遺伝子および DNA メチル化やヒストン修飾を含む epigenetic な変化が、発癌や腫瘍の進展に必須な役割を果たしているとされている。遺伝子発現におけるヒストン活性化におけるクロマチン凝集過程で deacetylation に関わる HDAC を阻害する薬剤、suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) は新たな抗がん剤として期待されている。histone acetylation をおこすとされている HAC において SAHA による HDAC 阻害と既知の抗癌剤との相乗効果によって、細胞死の一つであるアポトーシスを基にした治療効果の機序解明を <i>in vitro</i> で検討された。</p> <p>VAT-39 細胞株に最も IC50 が高い既知の抗癌剤ではシスプラチンが候補として挙げられた。シスプラチンおよび SAHA の細胞死ではアポトーシスが優勢であった。最も cell viability が高い濃度を設定し、アポトーシスの誘導を免疫組織化学の手法、Western blot 法、FCM などで解析し、シスプラチンと SAHA の組み合わせで、対照、単剤群に比較しアポトーシスの誘導効率が有意に最も増加した。また HAC の特徴である AFP 産生も有意に低下した。これらの SAHA の他の抗癌剤とのミトコンドリアにおける bcl2 障害からのアポトーシスによる相乗効果が解明され、今後の <i>in vivo</i> や、他の悪性細胞株での効果増強などに繋がる重要な研究報告であり、学位論文に値すると判定した。</p>			