

論 文 内 容 要 旨

題目 Growth inhibitory effect of the Src inhibitor dasatinib in combination with anticancer agents on uterine cervical adenocarcinoma cells  
(子宮頸部腺癌細胞において Src 阻害薬ダサチニブを抗癌剤と併用したときの増殖抑制効果)

著者 Eri Takiguchi, Masato Nishimura, Ayuka Mineda, Takako Kawakita, Akiko Abe and Minoru Irahara  
平成 29 年 11 月発行 Experimental and Therapeutic Medicine  
第 14 巻 4293 ページから 4299 ページに発表予定

内容要旨

子宮頸部腺癌は子宮頸癌の組織型の約 25%を占める。ガイドライン上は組織型による治療法の違いはなく、腺癌に対しても扁平上皮癌と同様に手術や放射線療法、化学療法が組み合わされて治療が行われているが、扁平上皮癌と比較して予後不良である。Src は原癌遺伝子であり、細胞シグナル伝達において増殖・浸潤・血管新生などに関与しており、癌の進展に重要な役割を担っている。近年種々の癌において、Src inhibitor であるダサチニブを抗癌剤と併用すると癌細胞の増殖抑制が促進されることが報告されている。そこで我々は、子宮頸部腺癌に対するダサチニブの治療への応用の可能性について検討した。

2 種類の子宮頸部腺癌細胞 (HeLa 細胞、TCO-2 細胞) における Src の発現を、Western blot 法を用いて検討した。次に、細胞を 5000/well になるように播種して 24 時間前培養した後、種々の濃度の抗癌剤 (パクリタキセルおよびオキサリプラチン) およびダサチニブを単独および併用添加してさらに 48 時間培養し、WST-1 アッセイを用いて生細胞数を測定して、細胞増殖抑制効果を調べた。また、シグナル伝達の抑制効果の有無を Western blot 法にて検討するとともに、細胞増殖抑制の機序の検討のため、カスパーゼ 3/7 活性を測定しアポトーシスの有無を調べた。

得られた結果は以下の通りである。

1. HeLa 細胞、TCO-2 細胞のいずれにおいても、Src, pSrc の発現を認めた。
2. 両細胞株ともに、ダサチニブを単独投与 (10 $\mu$ M 以上) で細胞増殖が有意に抑制された。
3. 両細胞株ともに、抗癌剤とダサチニブを併用したとき、それぞれの単独

## 様式(8)

群よりも細胞増殖が有意に抑制された。

4. 両細胞株において、抗癌剤とダサチニブを併用することにより、アポトーシスがより多く誘導され、増殖抑制効果がアポトーシス誘導によるものと考えられた。
5. 抗癌剤とダサチニブ併用により Src リン酸化が抑制され、下流のシグナル伝達(Akt, MAPK)も抑制されていた。

以上の結果より、1)子宮頸部腺癌細胞に Src が発現していること、2)抗癌剤とダサチニブを併用することによりそれぞれの単独より増殖抑制効果が高まること、3)ダサチニブの増殖抑制の機序として、Src 以降の経路を抑制することでアポトーシスが促進すること、が明らかとなった。これらの研究成績は、通常使用される抗癌剤と分子標的薬ダサチニブの併用療法が、子宮頸部腺癌の新たな治療戦略の一つになる可能性を示唆すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1355</b> 号	氏名	炬口恵理
審査委員	主査	高山 哲治	
	副査	丹黒 章	
	副査	常山 幸一	

題目 Growth inhibitory effect of the Src inhibitor dasatinib in combination with anticancer agents on uterine cervical adenocarcinoma cells  
(子宮頸部腺癌細胞において Src 阻害薬ダサチニブを抗癌剤と併用したときの増殖抑制効果)

著者 ERI TAKIGUCHI, MASATO NISHIMURA, AYUKA MINEDA, TAKAKO KAWAKITA, AKIKO ABE and MINORU IRAHARA  
平成 29 年 11 月発行 Experimental and Therapeutic Medicine 第 14 巻 4293 ページから 4299 ページに発表済  
(主任教授 苛原 稔)

要旨 子宮頸部腺癌は子宮頸部扁平上皮癌に比べて予後不良であるため、新しい治療法の開発が求められている。一方、癌原遺伝子である *Src* は、種々の悪性腫瘍に高発現し、シグナル伝達を活性化することにより細胞増殖・浸潤・血管新生などに関与しており、癌の進展に重要な役割を担っている。また、近年種々の悪性腫瘍において、*Src* inhibitor であるダサチニブが細胞増殖を抑制することが示され、各種抗癌剤との併用療法の有効性が報告されている。そこで本研究では、まず子宮頸部腺癌由来培養細胞における *Src* の発現を調べるとともに、ダサチニブと抗癌剤との併用療法の有効性並びにその作用メカニズムについて検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1. HeLa 細胞、TCO-2 細胞のいずれにおいても、Src、リン酸化 Src の発現を認めた。
2. 両細胞株ともに、ダサチニブを 10 $\mu$ M 以上添加すると細胞増殖が有意に抑制された。
3. 両細胞株ともに、ダサチニブと抗癌剤を併用すると、それぞれの単独群よりも細胞増殖が有意に抑制された。
4. 両細胞株において、ダサチニブと抗癌剤の併用によりアポトーシスが增強され、アポトーシス誘導が抗腫瘍効果の機序の一つと考えられた。
5. ダサチニブと抗癌剤の併用によりリン酸化 Src の発現が抑制され、リン酸化 Akt やリン酸化 Erk などの下流のシグナル伝達分子も抑制された。

以上の結果より、子宮頸部腺癌細胞には Src が発現しており、Src inhibitor であるダサチニブは抗癌剤の併用により単剤より高い抗腫瘍活性を呈することが示唆された。ダサチニブの作用機序として Akt や Erk などの Src 下流の細胞増殖シグナル伝達の抑制並びにアポトーシスを誘導することが示唆された。これらの研究成果は、子宮頸部腺癌に対する化学療法の進歩に寄与するところが大きく、学位授与に値すると考えた。