

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 村上弘城

論 文 題 目


Establishment of New Intraperitoneal Paclitaxel-Resistant
Gastric Cancer Cell Lines and Comprehensive Gene
Expression Analysis

(腹腔内投与 paclitaxel 抵抗性胃癌細胞株の新規樹立と網羅的
遺伝子発現解析)

論文審査担当者


主 査 委 員

名古屋大学教授

柳野 正人 

名古屋大学教授

委 員

統 藤 秀実 


名古屋大学教授

委 員

濱 嶋 信之 

名古屋大学教授

指導教授

小 寺 泰 弘 

論文審査の結果の要旨

胃癌はいまだ主要な死亡原因の一つであり、特に腹膜播種は胃癌患者における最も重要な予後因子である。胃癌腹膜播種症例に対する paclitaxel 腹腔内投与が安全で有効な治療法であることはいくつかの臨床試験において示されており、卵巣癌腹膜播種臨床例での効果も報告されている。ただ、臨床的に重要な問題としては、これらの腹膜播種症例がしばしば paclitaxel に対して抵抗性を示すことである。

これまでに paclitaxel 抵抗性獲得のメカニズムとして ABC トランスポーターの関与などが報告されているが、いずれも *in vitro* で樹立された paclitaxel 抵抗性卵巣癌細胞株を用いた研究によるものであり、胃癌腹膜播種における *in vivo* での paclitaxel 抵抗性関連因子に関する報告はない。

本研究では *in vivo* selection method により paclitaxel 抵抗性胃癌細胞株を樹立し、さらにこれらの細胞株を用いて網羅的遺伝子発現解析を行うことにより *in vivo* における paclitaxel 抵抗性関連因子の探索を試みた。

本研究において得られた新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 3種類のヒト胃癌由来培養細胞 (GCIY、GPM1、MKN28) から *in vivo* において腹腔内投与 paclitaxel 抵抗性胃癌細胞株を新規に樹立し、程度の差はあるものの *in vitro*、*in vivo* における細胞増殖能や paclitaxel に対する抵抗性はいずれもその親株と比較して増強していた。
2. 上記の新規に樹立した腹腔内投与 paclitaxel 抵抗性胃癌細胞株とその親株を用いた microarray による網羅的遺伝子発現解析と臨床検体における検証により paclitaxel 抵抗性関連候補遺伝子として4個の遺伝子 (KIF23、ERBB2IP、ATAD2、PHF19) を選別した。
3. 今回の研究で選別した paclitaxel 抵抗性関連候補遺伝子には紡錘体や細胞骨格形成に関係する遺伝子やエピジェネティックな遺伝子発現制御に関係する遺伝子が含まれ、*in vivo* における paclitaxel 抵抗性獲得にこうした部分における変化が関与していることが示唆された。

本研究は、*in vivo* における胃癌細胞の paclitaxel 抵抗性獲得のメカニズムを解明するために重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。