



Title	Inhibition of cIAP1 in the effective suppression of chemotherapy-resistant hepatoblastoma
Author(s)	塚田, 遼
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87897
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	塚田 遼
論文題名 Title	Inhibition of cIAP1 in the effective suppression of chemotherapy-resistant hepatoblastoma (抗がん剤耐性肝芽腫に対するcIAP1阻害による抗腫瘍効果の検討)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 高リスク肝芽腫の予後は依然として厳しい現状である。そこでアポトーシス阻害因子を標的とする新規分子標的治療薬を用いて、抗がん剤耐性肝芽腫に対する抗腫瘍効果について検討を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 実験①：肝芽腫由来細胞株に対するbirinapant単独の薬剤感受性試験をWST assayで評価した結果、Huh6、HepG2で濃度依存的に細胞死が誘導された。実験②：Huh6細胞株にbirinapantを投与した結果、PARP抗体とcaspase-9抗体が活性化したことから(western blot法)、実際にcaspaseを介したアポトーシスが実行されたことを確認した。実験③：Huh6細胞株において、cisplatin単独群とcisplatin、birinapantの併用群を比較した結果、併用群で有意に細胞死が誘導された($p=0.035$)。実験④：Huh6細胞株におけるbirinapant投与後のcIAP1発現量をwestern blot法で評価した結果、投与後にcIAP1発現量が低下した。実験⑤：生検検体(正常肝組織、化学療法前後)でのIAPの発現を免疫組織学的染色法で比較検討した結果、正常組織では発現を認めず、化学療法前後で発現を認めた($p<0.001$)。実験⑥：Huh6細胞株を背部に皮下移植したマウスを作成し、control群、cisplatin単独群、birinapant単独群、cisplatin+birinapan併用群の4群に分けて、それぞれの抗腫瘍効果を評価した結果、各単独群に比べて併用群で腫瘍増殖を抑制する傾向がみられた。実験⑦：Huh6のcisplatin耐性株を作成し、野生株のcIAP1の発現量を比較した結果、cisplatin耐性株のcIAP1発現量が有意に増加した($p=0.006$)。実験⑧：cisplatin耐性株に対してbirinapantを投与した結果、野生株と比較して低濃度域で有意に細胞死が誘導された($p=0.003$)。 〔総 括(Conclusion)〕 肝芽腫に対して、cisplatinとbirinapantの併用により相加効果が期待できることを示した。またcisplatinを用いた治療が確立されている現状を鑑みて、cisplatinに耐性を示した肝芽腫に対しては、二次的にbirinapantを投与することが効果的であると思われる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 塚田 遼		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	奥山 宏臣
	副 査 大阪大学教授	木岡 東一
	副 査 大阪大学教授	吉井 東一
論文審査の結果の要旨 細胞死回避機構は、癌の重要な特性の一つである。アポトーシス阻害蛋白質（IAP）ファミリーの一つであるcIAP1を標的とする新規分子標的治療薬ビリナパントを用いて、肝芽腫に対する抗腫瘍効果を検討した。ヒト肝芽腫細胞株のHuh6、HepG2は、ビリナパントによって濃度依存的に細胞死が誘導され、シスプラチンの抗腫瘍効果はビリナパントによって有意に増強された。また、ビリナパント投与後にcIAP1のmRNA発現量が有意に減少した。肝芽腫の生検組織を免疫組織学的染色法で評価した結果、腫瘍組織領域のみにcIAP1の発現を認め、化学療法前と比して化学療法後に有意に発現の増加を認めた。Huh6を皮下移植したマウスにおいて、薬剤単独投与群よりも薬剤併用群で腫瘍増殖が抑制される傾向がみられた。Huh6のシスプラチン耐性株を作成しcIAP1発現量を評価した結果、野生株と比較して有意に高く、ビリナパント低濃度投与域で野生株と比較して有意に細胞死が誘導された。cIAP1がシスプラチン耐性に関与している可能性が示唆され、ビリナパントは抗がん剤耐性肝芽腫に対する治療の新たな展望を拓くものであると考えた。以上より、学位論文として十分な内容を有すると判断した。		