

グリオーマにおける多剤耐性関連蛋白の発現

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15427

学位授与番号	医博甲第1317号
学位授与年月日	平成10年3月25日
氏名	毛利正直
学位論文題目	グリオーマにおける多剤耐性関連蛋白の発現

論文審査委員	主査教授	山下純宏
	副査教授	佐々木琢磨
	教授	高守正治

内容の要旨及び審査の結果の要旨

グリオーマの化学療法を施行するにあたり、薬剤耐性の存在が临床上の問題となる。多剤耐性関連蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) は、P糖蛋白の関与しない多剤耐性機構として腫瘍細胞株でその発現が知られるようになった蛋白である。本研究の目的は、グリオーマの薬剤耐性におけるMRPの発現とその役割を解明することである。グリオーマ組織20例、正常脳組織3例、およびヒトグリオーマ細胞株4種類を対象に、1) 逆転写 (reverse transcription, RT) -PCR, 2) 免疫組織化学, 3) 定量的RT-PCR, 4) ウェスタンブロット法, 5) 薬剤感受性試験, 6) アンチセンスオリゴ法を行い検討した。得られた結果は以下のごとくに要約される。

1) グリオーマ摘出標本において、MRP mRNAとMRP蛋白は膠芽腫と退形成星状細胞腫にみられたが、星状細胞腫と正常脳組織にはみられなかった。免疫組織化学的にはMRP蛋白は腫瘍細胞内に顆粒状にみられ、悪性度に伴い陽性細胞数は増加する傾向にあった。

2) ヒトグリオーマ細胞株においては、MRPの発現量とアドリアマイシン、エトポシド、シスプラチンに対する薬剤耐性度との間には強い関連性がみられた。

3) アンチセンスオリゴ法によるMRP発現抑制によって、アドリアマイシン、エトポシド、シスプラチンに対する薬剤感受性が增強したが、ニムスチンに対する感受性に変化はみられなかった。

以上の結果より、グリオーマに発現しているMRPは自然多剤耐性に重要な役割を果たしていることが示唆された。本研究は、ヒトグリオーマ組織ならびにヒトグリオーマ細胞株におけるMRPの発現と薬剤耐性における役割を明らかにし、グリオーマの薬剤耐性の機序を解明する上で重要な新知見を得たものであり、神経腫瘍学の発展に寄与する価値ある労作と認められた。