

Gemcitabine-induced CXCL8 expression counteracts its actions by inducing tumor neovascularization

著者	宋 瑶
著者別表示	Song Yao
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4286号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-09-28
URL	http://hdl.handle.net/2297/44631

doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.112>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第2514号 氏名 宋 瑤

論文審査担当者 主査 後藤 典子



副査 松本 邦夫



矢野 聖二



学位請求論文

題 名 Gemcitabine-induced CXCL8 expression counteracts its actions by inducing tumor neovascularization

(ゲムシタビンによる CXCL8 発現は、血管新生を誘導することで、薬剤自身の抗がん作用に拮抗する)

掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications

第 458 巻第 2 号 341~346 頁 (2015 年 3 月掲載)

約 80% の膵臓がん患者は転移または広範囲の局所浸潤のために、化学療法の対象となる。残りの約 20% の患者も当初は手術の適応となるが、手術後の再発が頻発し、化学療法の対象となることが多い。

膵臓がんに対して、シトシン・アラビノシドの誘導体であるゲムシタビンが、単独あるいは他の抗がん剤との併用で用いられることが多い。がん細胞に取り込まれた後に、リン酸化によってゲムシタビンから生じる 3 リン酸・ゲムシタビンが、多様の抗がん作用を示す。一方で、ゲムシタビンに対する耐性はしばしば生じるが、その機構は完全に明らかになっていない。本研究では、ゲムシタビンの新たな耐性機構を解明するための検討を行い、以下の結果を得た。

1) ヒト膵臓がん細胞株 MiaPaca-2 をゲムシタビン存在下で培養すると、活性酸素種 (ROS) が生成され、ケモカイン CXCL8 の mRNA・タンパクの発現が亢進した。ROS のスクャベンジャーである N-アセチル・システインによって、ゲムシタビンによって誘導される ROS 生成と CXCL8 mRNA 発現が抑制された。

2) CXCL8 遺伝子の 5' 領域のプロモーター・エンハンサー領域の解析から、ゲムシタビンによって NF- κ B p65 が CXCL8 遺伝子の 5' 領域内の NF- κ B 結合部位に結合することで、CXCL8 遺伝子発現が誘導されることが明らかとなった。

3) 2 種類のヒト膵臓がん細胞株 MiaPaca-2・Panc-1 が、CXCL8 に対する特異的レセプターを mRNA ならびにタンパク・レベルで発現していなかった。さらに、MiaPaca-2・Panc-1 での CXCL8 の発現を siRNA で抑制しても、ゲムシタビンによる細胞抑制効果には変化が認められなかった。

4) MiaPaca-2 をヌードマウスに接種し、腫瘍形成後にゲムシタビンを投与すると、腫瘍組織内の腫瘍細胞がヒト CXCL8 タンパクを発現した。ゲムシタビンとともに抗ヒト CXCL8 中和抗体を投与すると、腫瘍内血管新生が抑制され、腫瘍増殖速度の低下が認められた。

以上の結果から、ROS の生成による NF- κ B を活性化を介して、ゲムシタビンが産生を誘導する CXCL8 が血管新生を誘導し、ゲムシタビンの抗がん作用に拮抗することが明らかとなった。

本研究は、ゲムシタビンの新たな耐性機構を明らかにしており、学位に値する労作と評価された。