

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 内分泌代謝内科学教育研究分野 氏名 杉山 綾
指導教授氏名	大門 眞
論文審査担当者	主 査 伊東 健 副 査 大熊洋揮 副 査 今泉忠淳
<p>(論文題目)</p> <p>Inhibition of heat shock protein 90 decreases ACTH production and cell proliferation in AtT-20 cells</p> <p>(AtT-20 細胞における Hsp90 阻害による ACTH 産生および細胞増殖の抑制作用)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 産生下垂体腺腫による Cushing 病治療は外科的摘除が第一選択であるが、完全摘除できなかった場合の治療法はいまだ確立されていない。また、近年 heat shock protein 90 (HSP90) 阻害剤の抗腫瘍効果が注目されているが、ACTH 産生腫瘍に対する治療効果は知られていない。申請者らは、マウス ACTH 産生腫瘍株 AtT-20 細胞を用いて HSP90 阻害剤の治療効果、作用機序を検討した。</p> <p>方法としては、ACTH 産生に関わる proopiomelanocortin (POMC) および下垂体細胞増殖因子 pituitary tumor-transforming gene (PTTG) mRNA の発現を定量 PCR 法、培養液中 ACTH 濃度を ELISA 法、細胞増殖を WST-8 法、アポトーシスを DNA fragmentation 解析により検討した。また、CREB と Akt のリン酸化を Western blot 法、細胞周期への影響を FACS により検討した。</p> <p>その結果、AtT-20 細胞において Hsp90 阻害剤である 17-AAG 及び CCT018159 を投与すると、POMC 及び PTTG1 mRNA 発現が低下し、さらに培養液中 ACTH も低下することが明らかになった。両薬剤投与により CREB 及び ERK のリン酸化は低下した一方で、Akt のリン酸化は促進した。また、両薬剤とも細胞増殖を促進し、アポトーシスを増強した。さらに両薬剤は G2/M 期の細胞を増加した。AtT-20 細胞をヌードマウスに移植して <i>in vivo</i> における抗腫瘍効果を解析したところ、CCT018159 投与により腫瘍重量は有意に低下した。また、腫瘍細胞の POMC 及び PTTG1 mRNA、血中 ACTH 及びコルチコステロン値も CCT018159 投与により有意に低下した。以上の <i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> の検討により、HSP90 阻害剤が ACTH 産生下垂体腺腫に対して ACTH 産生抑制および腫瘍細胞増殖抑制作用を持つことが証明された。その作用機序として、ACTH 産生抑制に関しては CREB リン酸化の抑制による POMC mRNA の発現低下、細胞増殖抑制に関してはアポトーシスの促進、細胞周期の進行停止および PTTG mRNA の発現低下の関与などが考えられた。</p> <p>本研究は、HSP90 阻害剤の ACTH 産生下垂体腺腫に対する ACTH 合成抑制効果および細胞増殖抑制効果を <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> において解明したものであり、HSP90 阻害剤の臨床応用を考える上でその学術的意義は高く学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Pituitary に受理済み