

氏名	堀口 繁
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5087 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Loss of runt-related transcription factor 3 induces gemcitabine resistance in pancreatic cancer (膵臓癌においてRUNX3の欠失はゲムシタビンに対する耐性を誘導する)
--------	--

論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 吉野 正 准教授 北村佳久
--------	--------------------------

### 学位論文内容の要旨

Runt-related transcription factor 3 (以下 RUNX3) は胃癌における癌抑制遺伝子として発見されたが、膵臓癌における機能解析についての報告はない。本検討では膵臓癌と診断されて手術を行った後、ゲムシタビンを用いた術後補助化学療法を行った 36 例を用いて検討した。手術検体における RUNX3 の免疫染色では RUNX3 発現が低下している症例で予後が有意に短い結果であった。多変量解析では病期と分化度に加えて RUNX3 陰性であることが予後に関わる因子として抽出された。In vitro においては RUNX3 発現によりゲムシタビン感受性は亢進するという結果であった。アレイ解析及びウエスタンブロットの検討から RUNX3 発現と multidrug resistant protein (以下 MRP) は負の相関関係が認められ、このことが RUNX3 発現低下によるゲムシタビン抵抗性亢進の原因と考えられた。RUNX3 発現低下は MRP 発現を亢進させることでゲムシタビン抵抗性を増強させ結果的に膵臓癌の予後を悪化させる可能性があることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、臨床検体および細胞株を用いて、胃癌において癌抑制遺伝子として発見された Runt-related transcriptional factor 3 (RUNX3) の膵臓癌での機能を解析し、膵臓癌に多く使用される抗癌剤ゲムシタビンに対する感受性への関与を検討した報告である。

RUNX3 陰性の膵臓癌細胞株に RUNX3 を強制発現するとゲムシタビンの感受性が亢進し、逆に内因性 RUNX3 発現を示す細胞株を RUNX3 siRNA で処理することで抵抗性が誘導された。その作用機序としては、RUNX3 発現と multidrug resistant protein (MRP) 発現の負の相関が示された。さらに、膵臓癌で膵島十二指腸切除を施行後に術後アジュバント療法でゲムシタビンを投与した 36 例を対象に、RUNX3 発現を免疫組織学的に解析したところ、RUNX3 発現が低下した症例で有意に予後不良であることが明らかとなった。多変量解析では、病期、分化度とともに RUNX3 陰性が予後に関連する因子として抽出された。RUNX3 の膵臓癌化学療法における重要性を示した点で、本研究は価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。