

論文内容の要旨

報告番号		氏名	三上 慎司
Effect of resveratrol on cancer progression through the <i>REG III</i> expression pathway in head and neck cancer cells (頭頸部癌細胞におけるレスベラトロールの <i>REG III</i> 発現誘導効果と癌の進展抑制・治療向上効果)			

論文内容の要旨

近年、頭頸部癌に対する治療として、治療強度の上昇に伴い化学放射線療法への適応が拡大しつつある。しかし、その感受性には個体差があり、治療効果の向上や予後改善を求めた治療に対する感受性を高めるようなバイオマーカーの発見が望まれる。われわれは以前よりその指標として *REG* 遺伝子 (regenerating gene) に着目してきた。

REG 遺伝子は膵β細胞の再生増殖に関わる遺伝子として 1988 年に発見され、臓器の損傷・炎症・再生増殖に関与することが解明されている。近年、食道・胃・大腸等の消化器系臓器癌を初めとして様々な癌の進展・予後・治療効果に対して *REG* 遺伝子の発現が関与することが報告されている。われわれは、これまでに *REG* 遺伝子と頭頸部癌の関係について検討し、*REG* 遺伝子ファミリーの中でも *REG III* 遺伝子の発現のある患者は発現のない患者に比べ、放射線・化学療法感受性が高く、予後が良好であることを見出した。

今回、その観点から頭頸部癌において *REG III* 遺伝子の発現誘導の促進が予後改善につながる可能性を考え、*REG III* 遺伝子の発現誘導物質の検索を行った。まず、*REG III* 遺伝子プロモーターをルシフェラーゼ遺伝子の 5' 上流に挿入したプラスミドを導入した頭頸部癌細胞を用いて、ルシフェラーゼ活性を指標に *REG III* 遺伝子の発現誘導物質をスクリーニングした。さらに、スクリーニングで絞られた候補物質において real-time RT-PCR 法を用いて *REG III* の mRNA の発現を検討した。その結果、ポリフェノールの一種であるレスベラトロールが有意に *REG III* 遺伝子のプロモーター活性ならびに mRNA レベルを有意に上昇させることを見出した。

次に、頭頸部癌細胞株にレスベラトロールを添加して、癌の予後改善効果として増殖能、浸潤能、放射線・化学療法に対する感受性について検討した。その結果、レスベラトロールによって増殖能・浸潤能が抑制され、放射線・化学療法に対する感受性の増感作用が認められることが明らかとなった。この結果は、以前に検討した *REG III* 遺伝子を導入した頭頸部癌細胞株を用いた研究と同様であった。

このことから、頭頸部癌細胞において、レスベラトロールが *REG III* 発現を誘導して癌の進展抑制・治療効果向上をもたらす可能性が示唆され、今後レスベラトロールが頭頸部癌治療の一助となる可能性があると考えられた。