

氏名	三宅 隆明
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第309号
学位授与年月日	平成27年9月2日
審査委員	主査 教授 並河 徹
	副査 教授 松崎 有未
	副査 教授 田島 義証

### 論文審査の結果の要旨

膵癌は代表的な難治性がんである。現在、FORFIRINOX と呼ばれる 3 剤併用療法が開発されているが、副作用の問題があるためさらなる改善が必要とされている。申請者らは、同グループが開発した抗腫瘍物質である fusicoccin 誘導体 (ISIR-042) を軸とする多剤併用療法の確立を目的に、膵癌培養細胞を用いて、この物質との併用で相乗効果の得られる薬剤を比較的毒性の少ない薬剤の中から探索した。その結果、tamoxifen が最も効果的であることが明らかになったため、その作用機序について検討を行った。Tamoxifen の効果が膜安定化剤  $\alpha$ -tocopherol で阻止されることから膜に作用点があると考え、培養細胞への Tamoxifen 添加により、ミトコンドリア膜の lipid peroxidation の増加と cytochrome C の遊離が惹起されることから、ミトコンドリア膜障害がアポトーシスを誘導していることを明らかにした。一方、ISIR-042 が膵癌細胞のコロニー形成を効果的に抑制し、癌幹細胞の特徴となる遺伝子の発現を抑制することから、ISIR-042 が癌幹細胞の抑制に有効であることを示した。また、3 剤併用療法の可能性を検討するため、膵癌治療に頻用される 5-fluorouracil (5FU) や gemcitabine (GEM) との併用について検討したところ、ISIR-042、tamoxifen と 5FU もしくは GEM の併用で薬剤耐性細胞の出現を効果的に抑制できることを明らかにした。申請者は更に、5FU/tamoxifen/ISIR-042 の 3 剤併用療法の有効性を、ヌードマウスに移植した膵癌組織に対する *in vivo* での治療実験においても確認した。これらの結果は膵癌に対する有効な多剤併用療法の確立につながる臨床的に重要な成果である。