

氏 名 波里 瑤子
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第463号
学位授与年月日 平成28年3月25日
審査委員 主査 教授 浦野 健
副査 教授 木下 芳一
副査 教授 磯部 威

論文審査の結果の要旨

膵がんの罹患数は年々増加しており、死亡数はがんのなかで現在4番目である。5年生存率は10%以下と極めて悪い。膵がんを完治できる唯一の方法は外科的切除であるが、早期発見が難しいため診断された時点で手術適応にならない場合も多い。また、現在使用されている抗腫瘍薬では十分な延命効果があるとは言えず、新しい治療法の開発は急務である。今回申請者は、ヒト膵がん細胞株に対して、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand、以下 TRAIL) と抗アポトーシス作用を有する Bcl-2 ファミリータンパク質に対する阻害剤との併用効果について詳細に検討した。

- 1) 9種類のヒト膵がん細胞株のうち、3種類は TRAIL 感受性であり、6種類は感受性が低いか抵抗性 (以下、抵抗性) であることを明らかにした。
- 2) TRAIL 抵抗性のヒト膵がん細胞株6種類のうち、4種類は Bcl-2 ファミリー阻害剤の併用により TRAIL 感受性を示した。他の2種類は TRAIL 非存在下で、Bcl-2 ファミリー阻害剤のみで細胞死が誘導された。
- 3) Bcl-2 ファミリーのうち標的タンパク質の異なる Bcl-2 ファミリー阻害剤の使用および siRNA を用いたタンパク質発現抑制実験から、膵がん細胞株において TRAIL 抵抗性を誘導していた分子は Bcl-2 ファミリーのうち Bcl-xL であることを明らかにした。
- 4) TRAIL 抵抗性の2種類のヒト膵がん細胞株担がんモデルマウスを用いて、TRAIL と Bcl-2 ファミリー阻害剤の併用により抗腫瘍効果があることを証明した。

以上の結果より、Bcl-xL を標的分子とする Bcl-2 ファミリー阻害剤は、すでに海外で治験が進められている TRAIL を標的とした膵がんを含めたがん治療をより効果的な治療法にする可能性を示した。臨床的に極めて重要な意義がある。