

氏 名 KAMALIDDIN IRNA DIYANA KARTIKA
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第596号
学位授与年月日 令和4年3月18日
審査委員 主査 教授 田村 研治
副査 教授 吉山 裕規
副査 准教授 中山 健太郎

論文審査の結果の要旨

CDK4/6 阻害剤は、進行乳がんの治療において、内分泌療法と併用して用いられている。CDK4/6 阻害剤は、がん細胞の p21^{Cip1/Waf1} (p21) の発現を高め Senescence を誘導する。Senescence は様々な炎症性サイトカインや因子を産生し、アポトーシスを抑制する。一方、Bcl ファミリー (Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w) の選択的阻害剤である ABT-263 は、アポトーシスを誘導する。本研究では、CDK4/6 阻害剤である Abemaciclib と ABT-263 の併用効果と、その作用機序を調べた。2 種類のヒト乳がん細胞株、MDA-MB-231 (ER-, PGR-, TP53 変異型, p21 低発現) と MCF-7 (ER+, PGR+, TP53 野生型, p21 強発現) を用いた。In vitro、及び、In vivo で、Abemaciclib と ABT-263 の併用治療を行ったところ、MDA-MB-231 では相乗的な抗腫瘍効果が認められたが、MCF-7 では認められなかった。Abemaciclib による p21 の発現上昇は、ABT-263 併用により、MDA-MB-231 では有意に減少したが、MCF-7 では減少しなかった。その際、MDA-MB-231 では、p21 と Caspase-3 が細胞質内で共局在していた。一方、MCF-7 では、siRNA によって p21 の発現を低下させることによって、Abemaciclib と ABT-263 の同時投与、あるいは、TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) の刺激により、アポトーシスを誘導可能となった。公開データベースを用いた解析では、p21 の強発現は、内分泌療法未治療/化学療法既治療乳がん患者では予後不良因子であったが、逆に、内分泌療法既治療/化学療法未治療乳がん患者では予後良好因子であった。

Bcl ファミリーの阻害剤は、CDK4/6 阻害剤で誘導される Senescence を、細胞質内の p21 を減少させることにより、Caspase-3 を介したアポトーシスを誘導し、抗腫瘍効果を発揮する。この作用は、乳がん細胞のサブタイプや、TP53 や p21 の発現量により異なると考えられる。