

氏名	孫 栄
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第603号
学位授与年月日	令和4年6月27日
審査委員	主査 教授 山根 正修 副査 教授 松本 健一 副査 准教授 荒木 亜寿香

## 論文審査の結果の要旨

悪性胸膜中皮腫 (MPM) に用いられる細胞傷害性抗癌薬ペメトレキセド (PEM) は、その長期投与治療中に獲得PEM耐性をもたらす事が問題となっている。また、IGF-1R阻害剤がPEM未投与のMPM細胞に有効であるという報告があり、薬剤耐性の機序と克服において注目される。そこで、申請者は本研究において、獲得PEM耐性を持つMPM細胞に対して有効である薬剤の探索を行った。ヒトMPM由来細胞株であるH2452 (上皮型由来) と211H (二相型由来) に対し、PEMを継続投与する事でH2452/PEMおよび211H/PEMという獲得PEM耐性をもつMPM細胞株を樹立した。各親株と比較すると、IGF-1Rの発現および活性はH2452/PEMで上昇したが、211H/PEMでは変化を認めなかった。IGF-1R阻害剤のピクロポドフィリン (PPP) は、H2452/PEM細胞だけでなく、211H/PEM細胞においても細胞増殖を抑制した。この阻害作用は各親株よりも顕著であり、カスパーゼ非依存性の細胞死による事を示した。PPPはPEM耐性細胞においてIGF-1Rの活性を阻害したが、siRNAによるIGF-1Rの特異的阻害は、PEM耐性MPM細胞の生存率を減少させなかった。さらに、PPPはIGF-1RをノックダウンしたPEM耐性MPM細胞の生存率も減少させた。一方で、PPPはH2452/PEMでは多極紡錘体の形成を、211H/PEMでは多核化を誘導し、どちらも微小管阻害作用を認めた。PPPとピノレルビンの併用は、PEM耐性MPM株に対し相乗効果を示した。さらに、3次元PEM耐性MPMモデルにおいても、2次元培養細胞と同様の有効性が確認された。PEM耐性を持つMPMに対し、PPPはIGF-1Rおよびカスパーゼに非依存的な経路で微小管阻害を誘導する事で抗腫瘍効果を持つと考えられた。本研究は、PEM耐性を持つMPMに対してPPPの有効性を示すものであり、臨床的にも大変有益な知見であり、学位授与に値すると判断した。