

氏 名	山口 祐貴
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第530号
学位授与年月日	平成31年3月22日
審 査 委 員	主査 教授 大野 智
	副査 教授 浦野 健
	副査 教授 木下 芳一

論文審査の結果の要旨

膵癌は既存の化学療法では十分な効果を得ることが難しく致死率の極めて高い疾患である。申請者は膵癌の新たな治療法を開発する目的で、ヒト膵癌細胞株に対するインドナゴショウから分離された天然物質であるパイパーロングミン (PL) 及び植物増殖因子であるコチレニンA (CN-A)、抗リウマチ薬として使用されているスルファサラジン (SSZ) を用いて、最近、新たに確認された細胞死の形態であるフェロトーシスに着目し細胞死誘導効果を検討した。

種々の膵癌細胞株を用いてPLによる細胞死誘導を形態学的に確認し、その細胞死がアポトーシス阻害剤やネクロトーシス阻害剤では抑制されず、フェロトーシス阻害剤により抑制されたことを確認した。また、PLによる細胞死はアポトーシス誘導に関与するカスパーゼやオートファジー関連因子であるLC3-I/IIの発現量に変化をきたさず、フェロトーシス誘導に関与する細胞内グルタチオンのレベルの低下と関連することなど分子生物学的メカニズムについても検討をおこなった。これら結果を踏まえPLによるヒト膵癌細胞株の細胞死がフェロトーシスによるものであることを世界に先駆けて明らかにした。

さらにPLにCN-AあるいはSSZを併用した場合、PL単独に比べ膵癌細胞株の細胞死は相乗的に増加したこと、その細胞死は、フェロトーシス阻害剤により抑制されたことを明らかにした。加えて、PL、CN-A、SSZの3剤併用は、効率よくヒト膵癌細胞に細胞死を誘導することも確認した。

近年、フェロトーシスは従来の抗がん薬に耐性となった細胞に対しても細胞死を誘導することが示されており、本研究結果は、薬剤耐性となった膵癌患者にとって新たな治療法開発に寄与することが期待される。