

氏 名	川上 耕史
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第385号
学位授与年月日	平成24年8月6日
審 査 委 員	主査 教授 原田 守
	副査 教授 丸山 理留敬
	副査 臨床教授 津村 弘人

論文審査の結果の要旨

膵がんは代表的な難治がんであり、化学療法の有効性が低い。その理由として、乏血管性による低酸素な環境に順応していることやがん幹細胞の存在などが考えられている。そこで、本研究では、新規に開発した fusicoccin 誘導体の膵がん細胞に対する作用に関して、低酸素環境下での抗腫瘍効果、がん幹細胞分画への効果、さらに、xenograft マウスモデルを用いた in vivo での抗腫瘍効果について検討し、以下の結果を得た。① Gemcitabine の場合とは対照的に、fusicoccin 誘導体 ISIR-042 は、低酸素環境下で膵がん細胞株 (MIAPaCa-2, Panc-1)、乳がん細胞株 (MCF-7) や卵巣がん細胞株 (SK-OV3) の生存細胞率を低下させた。一方、正常ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC の生存細胞率への影響は小さかった。② ISIR-042 は、低酸素環境下で誘導される MIAPaCa-2 細胞での hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α やリン酸化 Akt の発現を抑制した。③ ISIR-042 は、MIAPaCa-2 細胞のがん幹細胞のマーカーと考えられる CD24 分子と CD44 分子陽性の細胞分画を減少させたが、shRNA で HIF-1 α の発現を抑制した場合にはこの減少は認めなかった。一方、gemcitabine は、CD24 分子と CD44 分子陽性の細胞分画を増加させたが、shRNA で HIF-1 α の発現を抑制した場合にはこの増加は観察されなかった。④ ISIR-042 は、gemcitabine または 5-FU との併用で相乗的に MIAPaCa-2 細胞の増殖を抑制した。⑤ MIAPaCa-2 細胞をヌードマウスの皮下に接種した xenograft モデルにおいて、ISIR-042 と gemcitabine との併用は、より強い増殖抑制効果を示した。以上より、新規 fusicoccin 誘導体である ISIR-042 のヒト膵がんに対する低酸素環境特異的な抗腫瘍効果が確認された。本研究成果は、膵がんの難治性を克服できる新たな治療法の可能性を示している。