

古橋聡氏の学位論文審査の要旨

論文題目 NO と MEK inhibitor の併用療法は癌細胞株の増殖と浸潤を相乗的に抑制する

(The effects of combination of NO donor and MEK inhibitor on proliferation and invasion of cancer cells)

NO(一酸化窒素)は細胞内シグナル伝達を担う多数の分子を制御し、多様な生理活性を示す。さらに、NO は幾つかの癌細胞に対して抗腫瘍効果を示すという報告がなされている。一方、腫瘍増殖シグナルの主な経路としては、PI3K/Akt および MAPK の2つの経路が存在するが、Akt および Erk はそれぞれの経路の主要な分子であり、IRS-1/PI3K および Ras/MEK の下流に存在する。NO は種々の細胞で、IRS-1 や Akt の活性を抑制し、Ras を活性化すると報告がある。一方、MEK inhibitor は、Ras の下流に存在する MEK の活性を抑制する。

本研究では、膵癌細胞株(MIAPaCa-2)、膵癌細胞株(Panc-1)、大腸癌細胞株(HCT-116)、大腸癌細胞株(HT-29)、胃癌細胞株(AGS)、乳癌細胞株(MCF-7)において、NO 供与体と MEK inhibitor との併用による腫瘍増殖抑制効果および浸潤抑制効果、さらに IGF-1R、EGFR およびその下流の PI3K/Akt、MAPK 経路におけるシグナル伝達制御について検討した。MIAPaCa-2、HCT-116 に、NO 供与体である GSNO と MEK inhibitor である U0126 を添加後、IGF-1、EGF 刺激下に Akt、Erk のリン酸化を western blotting 法で評価した。GSNO 単独では IGF-1R、EGFR、Akt のリン酸化が抑制され、逆に Erk のリン酸化が亢進した。U0126 単独では Erk のリン酸化が抑制され、逆に IGF-1R、EGFR、Akt のリン酸化が亢進した。GSNO と U0126 の併用では Akt および Erk のリン酸化が抑制された。MIAPaCa-2、HCT-116、Panc-1、AGS、HT-29、MCF-7 において、MTT assay 法で、GSNO と U0126 の腫瘍増殖抑制効果を評価したところ、全ての細胞株で GSNO 単剤添加および U0126 単剤添加で、濃度依存性に腫瘍増殖抑制効果を認めた。また全ての細胞株で、U0126 単剤添加、GSNO 単剤添加に比べ GSNO・U0126 併用により、より強い腫瘍増殖抑制効果を認めた。続いて Invasion assay 法を用いて、GSNO と U0126 の腫瘍浸潤抑制効果を評価した。MIAPaCa-2、HCT-116 において、U0126 単剤添加、GSNO 単剤添加に比べ GSNO・U0126 併用により、有意な浸潤抑制効果を認めた。以上より、癌細胞株で NO 供与体と MEK inhibitor を併用することで、腫瘍増殖抑制効果および浸潤抑制効果の増強を認めた。

審査の過程において、NO による ras 活性化ならびに PI3K/Akt 系阻害のメカニズム、NO 濃度によるシグナル伝達への影響の違い、NO の標的分子ならびに感受性を規定する因子、癌細胞株における ras や p53 の遺伝子変異、iNOS 発現の有無、MEK inhibitor の濃度の妥当性ならびに in vivo における効果、MEK inhibitor によるシグナル伝達の feed-back のメカニズム、PI3K/Akt 系と MAPK の阻害によりもたらされる増殖抑制や浸潤抑制の分子機構、ヒト消化器癌におけるシグナル伝達異常と臨床像、分子標的治療薬と本研究結果との位置づけなど多くの質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察が得られた。

本研究は、癌細胞のシグナル伝達経路を NO 供与体と MEK inhibitor を併用することで、癌細胞の増殖能と浸潤能の両者を抑制することを見出し、今後の癌治療に新たな展開をもたらすものとして、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 消化器内科学担当教授



審査結果

学位申請者名：古橋聡

専攻分野：消化器外科学

学位論文題名:NOとMEK inhibitorの併用療法は癌細胞株の増殖と浸潤を相乗的に抑制する

(The effects of combination of NO donor and MEK inhibitor on proliferation and invasion of cancer cells)

指導：馬場秀夫 教授

判定結果:

可

不可

不可の場合:本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年2月6日

審査委員長 消化器内科学担当教授

細末 敏

審査委員 微生物学担当教授

赤池 孝章

審査委員 細胞情報薬理学担当教授

中西 宏之

審査委員 免疫識別学准教授

千住 寛