

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 篠田崇平

〔題名〕

経口鉄キレート剤デフェラシロクスはゲムシタピンと併用することで相乗的に膵癌細胞への抗腫瘍効果を示す

〔要旨〕

【背景】膵癌は極めて予後が不良で、副作用の少ない新規膵癌化学療法が必要とされている。鉄は細胞代謝に必須で、癌細胞は増殖速度が速く、より多くの鉄を必要とする。そのため鉄制御は新規癌治療となりえる。既に我々は膵癌細胞株を用いた *in vitro* 及び、*in vivo* 研究において、内服剤である次世代型鉄キレート剤デフェラシロクス (DFX) が濃度依存性に抗腫瘍効果を持つことを確認した。

【方法・結果】本研究ではゲムシタピン (GEM) と DFX を併用した新規膵癌治療法の基礎的有効性を *In vitro*, *in vivo* で検討を行った。 *In vitro* に関して、Cell proliferation、Apoptosis analysis、Caspase analysis では、GEM+DFX 併用群は GEM 単剤群、DFX 単剤群と比較し、有意な腫瘍増殖抑制効果、Late apoptosis の増加、Caspase 活性の上昇を示した。 *In vivo* ではヌードマウスを用いた膵癌細胞株皮下移植モデルで検討を行ったところ、GEM+DFX 併用群は GEM 単剤群、DFX 単剤群と比較し、有意な腫瘍増殖抑制効果と Apoptosis の増加を認めた。また、薬剤による有害事象は認められなかった。Western blot 法では、DFX 単剤群、GEM+DFX 併用群では GEM 耐性に関与する Ribonucleotide reductase (RR) の発現が低下していることを確認した。

【結論】鉄キレート剤は抗癌剤ではないため、副作用も少ない。また、鉄キレート剤の腫瘍増殖抑制効果だけでなく、RR の発現を抑制することで GEM による Apoptosis 効果も増強するという相乗効果が得られる可能性がある。今後も作用機序解明の基礎的検討を行うことで、膵癌に対する GEM+DFX 併用療法は将来的に臨床応用が可能と考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1526 号	氏 名	篠田崇平
論文審査担当者	主査教授	永野 浩昭	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	坂井 功	
<p>学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>経口鉄キレート剤デフェラシロクスはゲムシタビンと併用することで相乗的に膵癌細胞への抗腫瘍効果を示す</p>			
<p>学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>Deferasirox, an oral iron chelator, with gemcitabine synergistically inhibits pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo</p> <p>(経口鉄キレート剤デフェラシロクスはゲムシタビンと併用することで相乗的に膵癌細胞への抗腫瘍効果を示す)</p> <p>掲載雑誌名 Oncotarget</p> <p>第9巻 第47号 P.28434~28444 (2018年7月掲載)</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>【背景】 膵癌は極めて予後が不良で、新規膵癌化学療法が必要とされている。鉄は細胞代謝に必須で、鉄制御は新規癌治療となりえる。既に我々は膵癌細胞株を用いた in vitro 及び、in vivo 研究において、内服剤である次世代型鉄キレート剤デフェラシロクス (DFX) が濃度依存性に抗腫瘍効果を持つことを確認した。</p> <p>【方法・結果】 ゲムシタビン(GEM)と DFX を併用した新規膵癌治療法の基礎的有効性を In vitro, in vivo で検討を行った。Cell proliferation, Apoptosis analysis, Caspase analysis では、GEM+DFX 併用群は GEM 単剤群、DFX 単剤群と比較し、有意な腫瘍増殖抑制効果、Late apoptosis の増加、Caspase 活性の上昇を示した。ヌードマウスを用いた膵癌細胞株皮下移植モデルで検討を行ったところ、GEM+DFX 併用群は GEM 単剤群、DFX 単剤群と比較し、有意な腫瘍増殖抑制効果と Apoptosis の増加を認めた。また、薬剤による有害事象は認められなかった。Westernblot 法では、DFX 単剤群、GEM+DFX 併用群では GEM 耐性に関与する Ribonucleotide reductase (RR) の発現が低下していることを確認した。</p> <p>【結論】 鉄キレート剤は抗癌剤ではないため、副作用も少ない。また、鉄キレート剤の腫瘍増殖抑制効果だけでなく、RR の発現を抑制することで GEM による Apoptosis 効果も増強するという相乗効果が得られる可能性がある。今後も作用機序解明の基礎的検討を行うことで、膵癌に対する GEM+DFX 併用療法は将来的に臨床応用が可能と考えられる。</p> <p>本研究は、膵癌細胞株での GEM+DFX 併用療法の基礎的有効性を示した最初の報告論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。