

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・乙	氏名	山口 祐貴
学位論文名	Piperlongumine Rapidly Induces the Death of Human Pancreatic Cancer Cells Mainly Through the Induction of Ferroptosis	
学位論文審査委員	主査	大野 智
	副査	浦野 健
	副査	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。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は消化器内科医の視点から膵癌の新たな治療法開発という着眼点で本研究を計画し、丁寧かつ緻密な実験を積み重ね、PLがヒト膵癌細胞株においてフェロトーシスを誘導することを明らかにした。また、副作用軽減を目的とした多剤併用による効果についても検証した。発表は的確で関連知識も豊富であり、博士 (医学) に値すると判断した。

(主査：大野智)

申請者はインドナゴショウの成分 PL がフェロトーシスを誘導するという新しい知見を導き、治療の難しい膵癌の治療に結びつく可能性の高い基礎研究を行った。重要かつ将来性のある研究成果である。関連知識も豊富で、かつ質疑応答も的確で学位授与に値すると判断した。

(副査：浦野 健)

申請者は膵癌細胞を用いてフェロトーシスに関する研究を行い、PLがフェロトーシスを介して膵癌細胞に致死的な変化を誘導することを明らかとした。関連領域の知識も豊富であり博士の学位にあたりと判断した。

(副査：木下芳一)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。