

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	Mohammad Mahbubul Hoque
学位論文名	Hydroxychloroquine Promotes Bcl-xL Inhibition-Induced Apoptosis in BxPC-3 Human Pancreatic Cancer Cells	
学位論文審査委員	主査 副査 副査	浦野 健 新野 大介 飯笹 久



論文審査の結果の要旨

膵がんは生存率が最も不良な難治性のがんであり、有効な治療法の開発が求められている。化学療法の基本はがん細胞に細胞死（アポトーシス）を誘導することであるが、がん細胞死は細胞死を促進する分子と抑制する分子による相互制御に依存している。細胞死を抑制する分子としては Bcl-2 や Bcl-xL などの Bcl-2 ファミリータンパク質があり、化学療法による細胞死からの回避に関与している。最近、Bcl-2 ファミリータンパク質を標的とする分子標的薬が開発された。ABT-263（ナビトクラックス）がその一つで、Bcl-2/Bcl-xL/Bcl-wを標的とした強力な抑制剤である。一方、ヒドロキシクロロキン（hydroxychloroquine、HCQ）はマラリア感染や自己免疫疾患の治療に使用されるキノロンファミリーの薬剤であるが、水酸基を有しないクロロキンと比較し有害事象が少ないことが報告されている。また、HCQ は抗がん効果を示すという報告もある。そこで申請者は、ヒト膵がん細胞株に対して HCQ と ABT-263 を併用した場合の抗がん効果を調べた。細胞生存率とコロニー形成アッセイにおいて、評価したヒト膵がん細胞株3つの中で BxPC-3 細胞株が最も HCQ に対する感受性が高かった。また、他の2つの細胞株と比較し、BxPC-3 細胞株は、タンパク質レベルで Bcl-2 と Bcl-xL を高発現していた。そこで ABT-263 と HCQ を併用した場合、単独処理と比較し、有意に高いアポトーシスが誘導された。このアポトーシス誘導の併用効果は、Bcl-xL 特異的阻害剤 A1331852、または、siRNA による Bcl-xL タンパク質発現抑制と HCQ との併用でも再現された。さらに、BxPC-3 細胞株をヌードマウスに異種移植したモデルにおいて、ABT-263 類似体である ABT-737 と HCQ による併用によりがんの増殖が抑制された。以上の結果より、HCQ と Bcl-xL 阻害は、ヒト膵がんに対する有効な併用療法になる可能性が示唆された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

他疾患ですでに臨床応用されている薬剤の併用により、難治性膵がんに対する有効な治療法の可能性を示唆するデータを取得した非常にインパクトのある研究であり、臨床応用できる可能性も高い。研究に関連する知識も十分であり、博士（医学）の学位授与に値すると判断した。（主査：浦野 健）

膵がんは難治性であり、有効な治療法の開発が求められている。申請者はヒト膵がん細胞株を用いて Bcl-xL 阻害剤と HCQ の併用が有効であることを示した。画期的な治療法であり、今後臨床応用される可能性も高い。学位審査において、質疑応答は適切であり、研究に関連する知識も十分であり、博士（医学）の学位授与に値すると判断した。（副査：新野 大介）

申請者は、Bcl-2 ファミリー遺伝子を発現している難治性膵がんに対し、Bcl-xL 阻害剤と HCQ の併用が有効であることを示した。本手法は他のがん種に対しても応用可能であり、臨床応用が期待される。また、学位審査において膵がん及び研究への十分な知識を示したことから、博士（医学）の学位授与に値すると判断した。（副査：飯笹 久）

（備考）要旨は、それぞれ400字程度とする。