

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	Sun Rong
学位論文名	Picropodophyllin Inhibits the Growth of Pemetrexed-Resistant Malignant Pleural Mesothelioma via Microtubule Inhibition and IGF-1R-, Caspase-Independent Pathways	
学位論文審査委員	主査	山根 正修
	副査	松本 健一
	副査	荒木 亜寿香

論文審査の結果の要旨

悪性胸膜中皮腫 (MPM) に用いられる細胞傷害性抗癌薬ペメトレキセド (PEM) は、その長期投与治療中に獲得PEM耐性をもたらす事が問題となっている。また、IGF-1R阻害剤がPEM未投与のMPM細胞に有効であるという報告があり、薬剤耐性の機序と克服において注目される。そこで、申請者は本研究において、獲得PEM耐性を持つMPM細胞に対して有効である薬剤の探索を行った。ヒトMPM由来細胞株であるH2452 (上皮型由来) と211H (二相型由来) に対し、PEMを継続投与する事でH2452/PEM および211H/PEMという獲得PEM耐性をもつMPM細胞株を樹立した。各親株と比較すると、IGF-1Rの発現および活性はH2452/PEMで上昇したが、211H/PEMでは変化を認めなかった。IGF-1R阻害剤のピクロポドフィリン (PPP) は、H2452/PEM細胞だけでなく、211H/PEM 細胞においても細胞増殖を抑制した。この阻害作用は各親株よりも顕著であり、カスパーゼ非依存性の細胞死による事を示した。PPPはPEM耐性細胞においてIGF-1Rの活性を阻害したが、siRNAによるIGF-1Rの特異的阻害は、PEM耐性MPM細胞の生存率を減少させなかった。さらに、PPPはIGF-1RをノックダウンしたPEM耐性MPM細胞の生存率も減少させた。一方で、PPPはH2452/PEMでは多極紡錘体の形成を、211H/PEMでは多核化を誘導し、どちらも微小管阻害作用を認めた。PPPとビノレルビンの併用は、PEM耐性MPM株に対し相乗効果を示した。さらに、3次元PEM耐性MPMモデルにおいても、2次元培養細胞と同様の有効性が確認された。PEM耐性を持つMPMに対し、PPPはIGF-1Rおよびカスパーゼに非依存的な経路で微小管阻害を誘導する事で抗腫瘍効果を持つと考えられた。本研究は、PEM耐性を持つMPMに対してPPPの有効性を示すものであり、臨床的にも大変有益な知見であり、学位授与に値すると判断した。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は研究内容についてその背景、研究手法、結果を解析し適切な考察から今後のMPMの新しい治療に応用できる結論を述べており、多角的な質問に対して的確に答えており、学位授与に値すると判断する。
(主査：山根 正修)

申請者は、PEM耐性をもつMPM細胞株を数種樹立し、それらに対するPPPの細胞増殖抑制効果を検討したところ、PPPはカスパーゼ非依存性の細胞死を引き起こすこと、また、微小管阻害作用を誘導し細胞死を導くことを明らかにした。本研究は、PEM耐性を持つMPMに対してのPPPの新規の作用機序を示すものであり、臨床応用に繋がる重要な知見をもたらした。また、関連知識も豊富であることから学位授与に値すると判断した。
(副査：松本 健一)

申請者は、2種類の悪性中皮腫細胞株を用いて、現在悪性中皮腫のsecond line治療に使用される、葉酸代謝阻害剤・Pemetrexed (PEM) の薬剤耐性のメカニズムを解明している。加えてPEM耐性細胞株におけるIGF-1R阻害剤・Picropodophyllin (PPP) の効果とその作用機序にも言及している。これらの研究結果は将来の悪性中皮腫の治療戦略を進展させる可能性がある結果であり、学位授与に値すると評価する。
(副査：荒木 亜寿香)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。