



# A new signal transducer and activator of transcription 3 inhibitor, BBI608, in malignant mesothelioma cell lines

著者	山岸 智子
著者(英)	Yamagishi Tomoko
学位名	博士(医学)
学位授与機関	川崎医科大学
学位授与年度	令和元年度
学位授与年月日	2020-03-12
学位授与番号	35303甲第682号
URL	<a href="http://doi.org/10.15111/00002198">http://doi.org/10.15111/00002198</a>

氏名（本籍） <sup>いわさき</sup>岩崎 <sup>やまぎし</sup>（山岸） <sup>ともこ</sup>智子 （福岡県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 682 号

学位授与日付 令和2年3月12日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 A new signal transducer and activator of transcription 3 inhibitor,  
BBI608, in malignant mesothelioma cell lines

審査委員 教授 日野 啓輔 教授 石原 克彦 教授 中田 昌男

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

アスベスト吸引により発生しやすいと考えられている悪性胸膜中皮腫の発症には慢性炎症が重要な役割を果たすと考えられている。そこでヒト悪性中皮腫細胞株ならびにこれらの細胞をヌードマウスに移植した xenograft モデルを用いて、炎症がどのように関与しているかを明らかにする目的で IL-6-signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)の活性化を解析するとともに、STAT3 阻害剤である BBI608 を用いて細胞増殖やアポトーシス等に与える影響について検討を行った。悪性中皮腫細胞株では STAT3 がリン酸化されており STAT3 シグナルが活性化されていたが、BBI608 はこのシグナルを抑制し、細胞周期を抑制したりアポトーシスを亢進させたりした。また、BBI608 は IL-6 による STAT3 の活性化を抑制するとともに、STAT3 が autocrine 的に刺激する IL-6 産生も抑制した。また、*in vivo* 解析では BBI608 は xenograft モデルにおける腫瘍増大を有意に抑制した。以上の成績は STAT3 の活性化を抑制することは悪性中皮腫の増殖を抑える可能性を示したと考えられるが、*in vivo* において更なる詳細な解析が必要と考えられた。個々の実験内容はきちんと検討されておりこの論文で得られた結果は信頼に足る内容と考えられる。その一方で悪性中皮腫の発症に慢性炎症がどのように関わるかについては検討されておらず今後の検討課題かと考えられる。悪性中皮腫の発症には鉄とそれに伴う酸化ストレスの関与も文献的には報告されているが、本論文ではこの点についての解析は行われていない。しかし、総合的には個々の事象を科学的に証明しており科学的・医学的に学位論文に値すると考えられる。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

山岸大学院生から約 15 分に亘って上記論文内容についての概要が説明された。発表は要領よくまとめられ、分かりやすい内容であった。この研究発表について審査委員から以下のような質問がなされた。1) 悪性中皮腫細胞株では非刺激状態でもなぜ STAT3 がリン酸化されているのか、2) BBI608 の作用機序は、3) 悪性中皮腫における炎症と発癌との関係は、4) STAT3 阻害剤として BBI608 を選んだ理由は、5) *in vitro* に比べて *in vivo* で抗腫瘍効果が強かった理由は、6) BBI608 は臨床試験がいくつか行われているが臨床的な効果が出ていない理由は、7) アスベストの種類は、8) アスベストを吸引すると肺がんでなく悪性中皮腫になりやすい理由は、9) xenograft モデルは免疫不全マウスであるが炎症による発癌を解析するうえでこのモデルは適切か、10) STAT3 シグナルは鉄代謝ホルモンであるヘプシジンの転写を活性化することを知っているか、11) 鉄と悪性中皮腫発生との関係についてどのようなことを知っているか。

上記の質問に対して適切に回答した部分もあれば、質問領域における知識量の不足から十分な回答が得られない部分も認められた。しかし、自分の研究がどこまでを明らかにして、どこの部分は不明のままであるかについて十分に把握しており、理解できていない領域については素直に認め、さらに知識を深めようとする姿勢が見られた。一方で、山岸大学院生はヒト悪性胸膜中皮腫の予後予測バイオマーカーとして lymphocyte-monocyte ratio (LMR) が有用であることを既に報告しており、ヒトでの炎症マーカーと今回の学位論文で解析した STAT3 活性化との関係について更なる研究を展開しようとする姿勢が見られた。以上より、学問に対する真摯な態度、今後の研究を遂行する能力を兼ね備えており、学位審査の合格に値すると判断した。