

氏名(本籍)	いしだ 石田 尚正 (岡山県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第637号
学位授与日付	平成29年3月17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 novel PI3K inhibitor iMDK suppresses non-small cell lung Cancer cooperatively with A MEK inhibitor
審査委員	教授 柏原 直樹 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

【研究の背景】

肺癌は日本を含む世界の癌死の主要疾患である。それ故、新規治療法の開発が急務である。肺癌の多くを占める非小細胞肺癌(NSCLC)においても、他の癌種と同様に分子標的治療薬の開発とその有用性が確認されている。しかしながら、KRas 変異型肺腺癌に対する有効な治療法は、確立されていない。KRas 変異型肺腺癌において MAPK pathway と PI3K-AKT pathway の双方が発癌及び癌進展に関与している。申請者らは PI3K を介した癌細胞増殖を抑制する Midkine 阻害薬(iMDK)に注目し、NSCLC の新たな分子標的薬の探索研究を行った。とくにその標的は KRas 変異を有する NSCLC であった。

【目的】

Midkine 阻害薬 iMDK と MEK 阻害薬の併用による NSCLC に対する制癌効果の増強の有無、その機序に関しての解析を行うことが本研究の目的である。

【方法】

iMDK 及び MEK 阻害薬である PD0325901 を用いた。KRas 変異型肺腺癌株を細胞種として用いた。また雌 BALB/c ノードマウスに同細胞を皮下移植して作成した肺癌 xenograft を in vivo 実験に用いた。

【結果】

両薬剤の併用は、KRas 変異型肺腺癌株に対して、相加的に細胞増殖を抑制し、アポトーシスによる細胞死を誘導した。HUVEC tube formation を指標に血管新生抑制効果も検証したが、同様の

結果であった。さらに in vivo 実験においても両薬剤は腫瘍増殖抑制において併用群において単剤群と比較して強い効果を認めた。血管新生マーカーの発現抑制についても同様であり、in vivo においても血管新生を抑制することが判明した。

【考察】

Midkine 阻害薬である iMDK と MAPK 阻害薬の併用は肺腺癌に対する有効な治療法である可能性が示唆された。Midkine 及びそのシグナル伝達経路が抗がん剤開発の新たな標的であることも同時に明らかとなった。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

肺癌の発癌機序、抗がん剤の作用機序、増殖因子の受容体以降のシグナル伝達の一般論等の周辺知識に関して一定の理解を有している。仮説立脚、実験計画立案、実験の実施、結果の批判的な解釈という研究に必要なリテラシーも概ね修得していることが審査の過程で感得された。

肺癌の有効な治療法開発は本邦において喫緊の課題であり、本研究は重要課題に取り組む臨床的に意義の高いものである。Midkine に注目した点も新規性に富むものである。がんプロフェッショナル養成コースに在籍し、がん専門医療人としての臨床修練を行いながら、一連の研究を実施しており、臨床的視点も研究計画立案に反映されていることが感じられた。

学位授与に相応しい一定レベルの学識、洞察力を有しており、また研究成果は国際的な Journal に掲載されている。学位取得に必要な単位も遺漏無く取得している。よって学位授与に値すると判断した。