

氏名（本籍） おおた ゆうすけ 太田 裕介 （ 広島県 ）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 674 号

学位授与日付 平成 31 年 3 月 14 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 Anti-cancer stem cell activity of the Src inhibitor dasatinib in thyroid cancer cells

審査委員 教授 永井 敦 教授 金藤 秀明 教授 北中 明

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

進行・再発甲状腺癌に対する抗癌化学療法の有用性は低く、新規の薬剤の応用・開発が求められている。近年、放射性ヨウ素治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌や未分化癌に対し、マルチキナーゼ阻害薬が臨床応用されている。本研究では、Src 阻害薬である dasatinib に注目し、甲状腺癌の臨床標本を用いて、甲状腺癌細胞における SFK (Src family kinase) の発現を免疫組織化学的に検討した。また、甲状腺低分化癌 KTC-1 細胞株および甲状腺未分化癌 KTC-2 細胞株を用いて dasatinib の抗腫瘍効果と転移・再発や治療抵抗性に重要な役割を果たしている癌幹細胞 (cancer stem cells) に与える影響を検討した。さらに、タキサン系薬剤パクリタキセル (PTX) との併用効果についても検討した。

結果は、(1) c-Src およびリン酸化 focal adhesion kinase (FAK) の発現レベルは、分化癌と比べて低分化癌・未分化癌において高い傾向にあり、悪性度の高い甲状腺癌では Src、FAK のシグナル伝達の活性化が促進されていた。(2) dasatinib 投与により KTC-1、2 細胞株において、用量依存的にリン酸化 Src、リン酸化 FAK 発現の低下を認め、細胞増殖を用量依存的に阻害した。また、用量依存的にアポトーシスの誘導と CSC 比率の減少が確認された。(3) dasatinib と PTX の併用では、相加/相乗的な細胞増殖抑制効果とアポトーシス分画の増加を示し、さらに CSC 比率の低下を認めた。

以上より、dasatinib は甲状腺低分化・未分化癌に対して強い抗腫瘍効果を示す有用な薬剤としての位置づけの可能性が示唆され、PTX との併用がより有用な治療戦略となることが期待される。したがって、本論文は進行甲状腺癌に対する dasatinib の有用性と PTX 併用による効果増強作用を基礎実験により証明した点において、医学的に価値ある研究成果と考え、学論文に足るものと確信する。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会においては、スライドを用いて説明がなされた。冒頭に本研究に着手した背景が説明され、次に研究仮説を提示し、実際の研究内容の提示とそのデータについて十分な説明がなされた。Dasatinib の抗腫瘍効果としては、アポトーシス誘導と癌細胞増殖における G1-S 期の移行阻害があることが示された。また、抗 CSC 活性も示すことが提示され、dasatinib 単独使用の有効性ならびに PTX との併用による腫瘍抑制効果増強による有効性が示唆され、今後の臨床応用へ向けての展望が提示された。

質疑においては、甲状腺分化癌から未分化癌への変化の機序、Src と FAK 高発現と未分化癌との関連や、それに関連する臨床的な質問にも的確に回答があり、その内容も的を射たものであった。また、dasatinib 以外の Src 阻害作用を持つ薬剤での研究について質問があったが、未施行とのことであり、今後の研究の発展に期待される。論文のデータに対する質問では、リン酸化 SrcY416 と SrcY527 では Y416 の方が未分化癌で発現が強いとの指摘があった。この点については論文の考察でも言及がなく、実際の質疑でも明快な回答が得られなかった。この点については今後の検討課題であろう。その他、低分化癌と未分化癌の間にも dasatinib の効果に差があるように論文上認められ、これについても今後の研究対象とすることが確認された。審査中、終始本人の実験に対する熱意や努力を感じることができ、研究者としての資質を備えていると判断された。

以上、本論文提出者である太田裕介氏は、学位授与に値する研究結果と資質を十分備えていると判断した。