

膵臓癌に対する新規併用化学療法の基礎的検討

薬学専攻 応用薬学治療部門 森元 能仁

【論文内容の要旨】

本研究は、日本で一定の治療成果を挙げている gemcitabine (GEM) と S-1 {tegafur (FT) と 2 種類の modulator である 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP) と oteracil potassium (Oxo) を 1:0.4:1 の比で含む合剤} との併用療法に着目し、その作用メカニズムとしての分子基盤の解明と得られた知見から、さらに効果が期待できる併用療法の可能性を探ろうという研究である。

第 1 章では、MTT assay によって、GEM と S-1 (実際、実験で用いているのは、5-FU そのものと CDHP との mixture) の併用が相乗効果的に殺細胞効果を示し、そのメカニズムとして、これらが惹起する DNA 損傷によって、細胞が S 期に集積していること、それを担っているのが、cyclin 分子、p21/p27 分子などではなく、Chk1 の活性化によるものであると結論している。その根拠としているのが、Chk1 活性化時に観察される Ser 345 のリン酸化の状態評価によるものである。

第 2 章以降では、更に効果的な (併用) 治療法を探る目的で、「GEM+S-1 併用療法の限界は、Chk1 の活性化によって DNA 修復機構が働き、apoptosis が回避されているからであり、Chk1 を阻害したら、あるいは apoptosis を阻害したら、より効果的な治療になるのではないか?」という仮定に基づき、Chk1 阻害剤、Chk1 siRNA、anti-apoptosis 分子の阻害剤、siRNA を用いて新たな併用療法の可能性を探っている。ここでは、Chk1 の Ser345 のリン酸化のみならず、Ser296 のリン酸化にも着目し、Chk1 の活性化機構とその関与を掘り下げ、GEM+S-1 + prexasertib (Chk1 阻害剤) で処理した時に apoptosis が顕著に誘導されていることを見出している。

第 3 章では、GEM+S-1 + prexasertib (Chk1 阻害剤) 処理時の apoptosis には、Bcl-xL の down regulation が関与することを明らかにし、Bcl-xL の阻害剤との新たな併用療法の可能性を示唆している。

以上、培養膵臓癌細胞を用いて、現在、膵臓癌に対して臨床現場で用いられている併用療法の科学的根拠を分子レベルで明らかにし、さらにそれを発展させてより効果的な併用療法の可能性を提示したものである。

【審査結果の要旨】

本研究は、臨床現場での知見からデザインされたものである。個々の実験も論理的に計画、遂行、検証されており、研究過程で発見された事象の分子メカニズムを丁寧に追求している。得られた結果は、膵臓癌の新たな治療法確立の可能性をも秘めており、大いに評価すべき研究であると判断した。

令和 3 年 3 月

(主査) 水谷 顕洋

(副査) 伊東 進

(副査) 渡邊 泰男