

論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	甲 第 1240 号	氏 名	小 山 誠
論 文 審 査 担 当 者	主 査 伊藤 研一 副 査 小泉 知展・平塚 佐千枝		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>KRAS 遺伝子変異型大腸癌は、実臨床において予後不良であり、KRAS に対する特異的な治療法の開発が求められている。KRAS の下流には RAF/MEK/ERK 経路を始め様々な増殖シグナルが存在し、発癌や癌の増殖に寄与すると考えられおり、同シグナルを治療ターゲットとすることで、より高い治療効果が期待される。</p> <p>本研究では、KRAS 野生型大腸癌細胞株、CACO-2、SW48 に対して、レトロウイルスベクターを用いて KRAS 遺伝子変異導入細胞株を作成し、そのシグナル変化を qPCR、Western blotting を用いて行い解析した。また、ミックスカルチャーアッセイと実験系を構築し、KRAS 変異に対して、有効な薬剤のスクリーニングを行った。さらに、ヌードマウスを用いた皮下移植モデルを作成し、KRAS 野生型と変異型の増殖能及び、薬剤投与による抗腫瘍効果の検討を行った。</p> <p>その結果、小山誠は以下の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. KRAS 遺伝子変異導入大腸癌細胞株は増殖能が亢進し、リン酸化 ERK、抗アポトーシスタンパク BCL-XL の発現が亢進した。2. ミックスカルチャーアッセイを用いた薬剤感受性スクリーニングの結果、KRAS 変異型細胞に対する MEK 阻害剤 (Trametinib) の高い感受性と、Trametinib と BCL-XL 阻害剤 (ABT263) の併用による相乗効果を認めた。3. 低濃度 Trametinib(0, 15, 5, 10nM) を投与した際に、濃度依存的に BCL-XL タンパクの発現上昇を認めた。4. 低濃度 Trametinib と ABT263 の併用により、KRAS 変異型に対して特異的にアポトーシスを誘導した。5. in vivo 皮下移植モデルにおいて、KRAS 変異型では腫瘍形成能及び、BCL-XL の発現が亢進した。6. Trametinib と ABT263 は、低濃度でも併用することにより、in vivo で腫瘍形成能を強く抑制した。 <p>これらの結果から、KRAS 遺伝子変異によりリン酸化 ERK、BCL-XL といったシグナルが亢進することが明らかになった。亢進したこれらのシグナルをターゲットとした、Trametinib+ABT263 併用療法は、in vitro, in vivo で KRAS 変異型細胞に対し特異的に腫瘍増殖抑制効果を示し、KRAS 変異型大腸癌に対する新たな治療法となる可能性が示唆された。</p> <p>主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			