

論文内容要旨

論文題目

c-Jun N-terminal kinase シグナル経路阻害による膵癌幹細胞の薬剤耐性克服の試み

責任講座： 臨床腫瘍学 講座
氏 名： 鈴木 修平

【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景】膵癌は代表的な難治癌のひとつであり、その要因の一つに膵癌幹細胞の存在が指摘されている。一般的に、癌幹細胞は高い薬剤耐性を持ち化学療法抵抗性の原因のひとつと考えられているが、実際に我々が膵癌細胞株から樹立した膵癌幹細胞は膵癌非幹細胞に比べて高い薬剤耐性を示した。我々は、癌幹細胞性維持（自己複製能・腫瘍創始能）に c-Jun N-terminal kinase (JNK) シグナル伝達経路の恒常的活性化が重要であることを報告してきたが薬剤抵抗性に対しては未だ十分な解析が行われていなかった。そこで、今回私は膵癌幹細胞に対して幹細胞性維持を阻害する JNK 阻害が薬剤耐性に対しどのような変化を与えるかを検討した。

【方法】膵癌幹細胞に、予め JNK の選択的阻害薬である SP600125 処理あるいは遺伝子ノックダウン法により JNK 経路を阻害した後に抗癌剤処理を行い、色素排除法を用いて細胞数をカウントすることで薬剤感受性がどのように変化するかを検討した。さらにフローサイトメトリー法を用いて抗癌剤処理後の細胞内活性酸素種の上昇度合いを検討した。また免疫不全マウスを使用した皮下腫瘍モデルにて JNK 阻害による薬剤耐性の変化の検討も行った。

【結果】薬理的ないし遺伝子ノックダウン法による JNK 阻害のいずれも膵癌幹細胞の 5-FU 並びにゲムシタビンに対する薬剤耐性を減弱させた。また、薬剤耐性減弱の機序として、JNK 阻害後の 5-FU やゲムシタビンでの処理によって誘導される活性酸素種の顕著な上昇が確認され、かつ抗酸化剤処理によりその上昇が抑制された。さらに動物実験でも同様に JNK 阻害剤と 5-FU の逐次療法が有効である結果が観察された。

【結論】膵癌幹細胞は膵癌非幹細胞に比して高い薬剤耐性を持つが、JNK を前もって阻害することで薬剤耐性を解除できることから JNK が膵癌幹細胞の薬剤耐性に必要であること、さらに、この薬剤耐性解除機構の一つとして JNK 阻害による活性酸素種排除機構の抑制が示唆された。以上の結果より、JNK 阻害が難治性癌の代表である膵癌の治療戦略の選択肢となりうる可能性を提示することができると考えられた。

平成 28年 1月 6日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名：鈴木 修平

論文題目：c-Jun N-terminal kinase シグナル経路阻害による膵癌幹細胞の薬剤耐性克服の試み

審査委員：主審査委員 上野 義之

副審査委員 園田 順彦

副審査委員 北中 千史



審査終了日：平成 28年 1月 5日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

難治性癌の代表的存在である膵癌に対し、特にその腫瘍幹細胞での薬剤耐性克服を主眼とした in vitro および in vivo での研究である。用いられた方法は極めて手堅い手法であり、実験方法やその解釈について疑念はない。また、in vitro の実験で得られた結果は、in vivo の実験でもおおむね再現されており、論旨としての一貫性も保たれている。

本研究で膵癌幹細胞をあらかじめ JNK 阻害薬、あるいは遺伝子発現抑制をすることにより薬剤耐性がキャンセルされるという点を明らかにしたことは極めて意義深く十分学位に値する知見である。この結論は、複数の細胞株を用いた、また複数の実験系により十分に支えられている。さらに、その機序として細胞内 ROS システムの関与も明らかにしており、N-アセチルシステイン (NAC) を用いることによりそれを相殺すると細胞毒性が上昇することも示して、申請者の仮説を裏付けするデータを得ている。

以上のように本論文は非常に多量のデータにより支えられたものであり、その解釈も論理的になされているものである。

今後の膵癌をはじめとする癌幹細胞の治療戦略に新しい根拠を与えるという画期的なものであり、山形大学大学院博士課程医学専攻の学位に十分値するものと結論できる。

(1, 200字以内)