

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目

Sunitinib and Pterostilbene Combination Treatment Exerts Antitumor Effects  
In Gastric Cancer via Suppression of PDZD8

(スニチニブ・プテロスチルベン併用療法はPDZD8の抑制により胃癌に対して抗腫瘍効果を発揮する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

器官・代謝制御系

上部消化管外科学 (指導教授 篠原 尚 )

氏 名 北條 雄大

分子標的治療薬を併用した化学療法により切除不能進行・再発胃癌の予後は改善したものものの依然厳しく、更なる新規治療の開発が望まれている。スニチニブはマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬であり胃癌に対する効果は乏しい。通常、分子標的治療薬の作用増強のためには殺細胞性抗癌剤との併用が行われるが、しばしばこれらの薬剤の併用による有害事象が問題となる。プテロスチルベンはブルーベリーに含まれる食品化合物であるため併用による有害事象の懸念がなく、我々の先行研究によってアポトーシスとフェロトーシスによる複合的な細胞死の誘導によるがん細胞の増殖抑制効果を有することが示唆された。今回我々はヒト胃癌細胞株(MKN74・TMK-1)を用い、in vitro および in vivo にてスニチニブ・プテロスチルベン併用療法の抗腫瘍効果について検討した。

我々の研究により、スニチニブはそのオフターゲットとして小胞体-ミトコンドリア膜接触領域の繫留分子であるPDZドメイン含有タンパク質8 (PDZD8)を阻害する可能性が示唆された。組織標本を用いて胃の正常粘膜、前癌病変(腺腫・腸上皮化生)、癌のPDZD8発現を免疫染色にて検討したところ、癌のみにPDZD8の高発現を認め、さらにPDZD8の発現度とT因子およびpStageに相関を認めた。また、スニチニブおよびPDZD8ノックダウンによってミトコンドリア二価鉄の蓄積を認めた。小胞体-ミトコンドリア膜接触領域はミトコンドリア鉄の恒常性維持に関与しており、スニチニブによってPDZD8が阻害されることによってミトコンドリア二価鉄の蓄積を来すと考えられた。ミトコンドリア内に蓄積した二価鉄はフェントン反応によってヒドロキシラジカルを産生し、過酸化脂質の蓄積を生じてフェロトーシスを誘導する。スニチニブ・プテロスチルベン併用療法では、スニチニブ単剤療法と比較して相乗的な細胞増殖の抑制を認めた。スニチニブによるPDZD8阻害・ミトコンドリア鉄の蓄積・過酸化脂質の産生によってプテロスチルベンのフェロトーシス誘導効果が促進されたと考えられた。