

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	北條 雄大
論文担当者	主査 木島 貴志
	副査 北岡 志保
	副査 廣野 誠子
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>(目的) 切除不能進行・再発胃癌に対する新たな分子標的治療の開発が望まれている。スニチニブ(S)はVEGFRやPDGFRを標的とし、腎細胞癌、GIST、PNETに対して保険適応を有するが、胃癌に対する効果は乏しい。プテロスチルベン(P)はブルーベリーに含まれる食品化合物であり、申請者らは先行研究でPのアポトーシスとフェロトーシスを介した複合的な細胞死誘導効果を見出し、その知見をもとに今回胃癌に対するS/P併用による抗腫瘍効果について検討した。</p> <p>(方法) ヒト胃癌細胞株(MKN74・TMK-1)を用い、in vitro および in vivo にてS/P併用療法の抗腫瘍効果を検討し、主に過酸化脂質および鉄代謝に着目してそのメカニズムを解析した。</p> <p>(結果) S/P併用は各単剤と比較し、著明な酸化ストレスの増加を伴う細胞増殖抑制を示した。S投与は著明なミトコンドリア二価鉄の蓄積と小胞体-ミトコンドリア膜接触領域繫留分子であるPDZD8の発現低下をもたらした。ヒトの胃の正常粘膜・前癌病変・癌組織標本を用いた検討で、PDZD8は癌でのみ高発現し、その発現度はT因子および病理病期と関連していた。胃癌細胞株でPDZD8をノックダウンすると、細胞増殖能の低下とミトコンドリア二価鉄の蓄積が見られた。さらにP併用により、S/P併用と同様の細胞増殖抑制効果の増強を認めた。細胞外フラックスアナライザーによるミトコンドリア呼吸の観察では、S/P併用はS単剤と比較して酸化的リン酸化の有意な抑制と基礎呼吸とATP産生の低下をもたらした。ヌードマウスにヒト胃癌細胞株を皮下移植した動物実験でもS/P併用療法はS単剤療法と比較し抗腫瘍効果の増強を示した。</p> <p>(考察) 以上の結果より、SによりPDZD8発現が抑制され、ミトコンドリアの鉄代謝の恒常性が障害されることにより二価鉄が蓄積し、フェントン反応促進によりヒドロキシラジカル産生亢進して過酸化脂質の蓄積を来し、フェロトーシスが誘導されることが示唆された。さらに、過酸化脂質はPによるフェロトーシス誘導を促進し、抗腫瘍効果の増強をもたらすことが示唆された。</p> <p>本研究の内容は胃癌の新規治療戦略の可能性を示す点で有意義であり、学位授与に値するものと判断した。</p>	