




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第159号	氏名	佐藤 稔之
論文審査担当者	主 査 教授	顧 建国	
	副 査 教授	原 明義	
	副 査 教授	細野雅祐	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>ウシガエル卵由来シアル酸結合性レクチン (cSBL) は、主としてそのリボヌクレアーゼ活性により細胞の生存に必須のRNAを分解することにより細胞死を誘導する。cSBLには悪性細胞に特異的に結合する性質をもつため、現在がん治療に使用されている既存の抗がん剤とは異なるメカニズムの新規治療薬となる可能性を有している。悪性胸膜中皮腫は、化学療法を含め有効な治療法の選択肢が限られている難治性の悪性腫瘍であるが、cSBLはこの細胞に対しても有効に作用し、かつ正常中皮由来細胞への影響が非常に低い。</p> <p>本学位申請論文では先ず、数種の悪性中皮腫細胞および正常中皮細胞を用い、<i>in vitro</i> におけるcSBLの抗腫瘍効果について、IC₅₀ 値の算出を基盤とした薬理的評価を、既存治療薬であるペメトレキセドおよびシスプラチンを対照として行った。その結果、cSBLは、増殖抑制効果および選択性ともに他剤と比較してより優れており、かつペメトレキセドと併用処理することにより、現行の治療レジメンであるシスプラチンとの併用よりも高い相乗性を示す抗腫瘍効果が得られることを明らかにした。なお、生化学的解析により、この効果はペメトレキセドの細胞周期停止作用とcSBLのアポトーシス誘導作用が互いに干渉することなく、独立した状態で協働することによるものであると結論づけた。</p> <p>次に、予備実験により可移植性の悪性中皮腫細胞を選定した上で異種移植モデルマウスを作製し、<i>in vivo</i> における検討を行った結果、通常動物実験に用いられる濃度の ペメトレキセド と比較すると、cSBL 処理群では有意な体重変化を伴わずにより早期に腫瘍の増殖抑制が観察され、<i>in vivo</i> における有効性が認められた。</p> <p>続いて、悪性腫瘍の治療障壁の一つとなっている薬剤耐性を考慮し、ペメトレキセド耐性細胞に対する併用効果についても検討した。新たに樹立したH28ペメトレキセド耐性株に対し、ペメトレキセドとcSBLあるいはこれにシスプラチンを加えた3剤併用で有意な薬剤用量減少効果が認められ、さらに今後の検討課題として、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド (TRAIL)の併用について、有効性が示唆された。</p> <p>以上、本論文の内容は悪性中皮腫の薬物療法に新規の有用な知見となる画期的なものであり、また筆頭著者として <i>Oncotarget</i> 誌、<i>PLOS ONE</i> 誌および本学研究誌の3誌に発表していることから、博士論文として十分な価値を有するものと判断する。</p>			