

学位授与番号：甲 1 0 0 9 号

氏 名：白井 祥睦

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 3 月 9 日

学位論文名：

膵臓癌における NF- $\kappa$ B、Mdm2 阻害剤併用放射線療法の抗腫瘍効果に関する検討

主論文名：

Dual inhibition of Nuclear Factor Kappa-B and Mdm2 enhance the antitumor effect of radiation therapy for pancreatic cancer.

（膵臓癌における NF- $\kappa$ B、Mdm2 阻害剤併用放射線療法の抗腫瘍効果に関する検討）

学位審査委員長：教授 相羽恵介

学位審査委員：教授 馬目佳信 教授 岡本愛光

# 論文要旨

論文提出者名	白井 祥睦	指導教授名	矢永 勝彦
--------	-------	-------	-------

## 主論文題名

Dual inhibition of Nuclear Factor Kappa-B and Mdm2 enhance the antitumor effect of radiation therapy for pancreatic cancer

(膵臓癌における NF- $\kappa$ B、Mdm2 阻害剤併用放射線療法の抗腫瘍効果に関する検討)

Yoshihiro Shirai, Hiroaki Shiba, Ryota Iwase, Koichiro Haruki, Yuki Fujiwara, Kenei Furukawa, Tadashi Uwagawa, Toya Ohashi, Katsuhiko Yanaga

Cancer Letters (2016); 370: 177-184

【背景】放射線療法は、単独または化学療法との併用で局所進行型膵臓癌患者に対する有効な治療法として用いられている。電離放射線は p53、p21<sup>Waf1/Cip1</sup> や caspase などの分子を介しアポトーシスや細胞周期停止を引き起こすことが知られている。しかしながら電離放射線によって活性化された NF- $\kappa$ B によって放射線療法の効果は減衰し、放射線抵抗性の原因となる。本学消化器外科では以前、セリンプロテアーゼ阻害薬であるメシル酸ナファモスタットが膵臓癌において NF- $\kappa$ B 活性化を抑制する働きがあることを報告した。そこで今回、メシル酸ナファモスタット電離放射線により活性化した NF- $\kappa$ B を抑制し、放射線療法の抗腫瘍効果を増強すると仮定し研究を行った。

【方法】ヒト膵臓癌細胞株である PANC-1 と MIA PaCa-2 に対し放射線照射、メシル酸ナファモスタット投与、メシル酸ナファモスタット併用放射線照射を施行し、各群における NF- $\kappa$ B 活性化、アポトーシス、細胞周期停止効果を測定した。動物実験ではヌードマウスに MIA PaCa-2 細胞を皮下接種し、膵臓癌皮下腫瘍モデルを作成し、上記の治療を行い、効果を検討した。

【結果】メシル酸ナファモスタット併用放射線照射群では放射線照射群と比較し有意に NF- $\kappa$ B 活性化を抑制した。メシル酸ナファモスタットは明らかに Mdm2 タンパク量を減少させた。その結果、Mdm2 タンパク量に相反するように p53 タンパクの安定化を確認した。メシル酸ナファモスタット併用放射線照射群において p53、p21<sup>Waf1/Cip1</sup>、cleaved caspase-3、cleaved caspase-8 のタンパク量増加を認めた。メシル酸ナファモスタットは放射線照射によって誘導された G2/M 期細胞停止効果を増強した。メシル酸ナファモスタット併用放射線照射群における細胞増殖および腫瘍発育は統計学的有意に放射線照射群より緩やかであった。

【結論】メシル酸ナファモスタット併用放射線照射療法はヒト膵臓癌に対する放射線照射療法の抗腫瘍効果を増強する。