

学位授与番号：甲 1 0 4 5 号

氏 名：堀内 堯

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 7 月 12 日

学位論文名：

New treatment strategy with nuclear factor- κ B inhibitor for pancreatic cancer.

学位論文名（翻訳）：

（膵臓癌における NF- κ B 阻害剤を用いた新規治療戦略に関する検討）

学位審査委員長：教授 本間定

学位審査委員：教授 馬目佳信 教授 矢野真吾

論文要旨

論文提出者名	堀内 堯	指導教授名	矢永 勝彦
--------	------	-------	-------

New treatment strategy with nuclear factor- κ B inhibitor for pancreatic cancer.

(膵臓癌における NF- κ B 阻害剤を用いた新規治療戦略に関する検討)

Takashi Horiuchi, Tadashi Uwagawa, Yoshihiro Shirai, Nobuhiro Saito,

Ryota Iwase, Koichiro Haruki, Hiroaki Shiba, Toya Ohashi, Katsuhiko Yanaga

Journal of Surgical Research (2016); 206: 1-8

【背景】膵臓癌は癌関連死亡順位の第 5 位を占める消化器癌である。本疾患の根治的な治療法は手術による完全切除であるが、局所進展を認める切除不能膵臓癌症例や遠隔転移症例が多く、5 年生存率は他の悪性腫瘍と比較して低い。近年、塩酸ゲムシタビン+ナブパクリタキセルの塩酸ゲムシタビンに対する優越性が報告されているが、その効果は十分とはいえず、その原因のひとつとして nuclear factor kappa b (NF- κ B) の活性化が考えられている。NF- κ B は、1986 年に炎症・免疫に関係する転写因子として報告されて以来、膵臓癌においては NF- κ B の活性化が癌の増殖、浸潤、血管新生、転移、抗癌剤耐性などに関与していることが明らかになっている。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- κ 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 NF- κ B 活性化抑制をターゲットとした膵臓癌 orthotopic モデルに対するメシル酸ナファモスタット併用塩酸ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法の抗腫瘍効果の検討を立案した。

【方法】ヒト膵臓癌細胞株である PANC-1、MIA PaCa-2、AsPc-1 に対し、メシル酸ナファモスタット投与、塩酸ゲムシタビン+ナブパクリタキセル投与(抗癌剤群)、塩酸ゲムシタビン+ナブパクリタキセル+メシル酸ナファモスタット投与 (3 剤併用群) を施行し、各群における NF- κ B 活性化、アポトーシス、細胞増殖抑制効果を測定した。動物実験ではヌードマウスの膵臓に Panc-1 細胞を接種し、膵臓癌 orthotopic モデルを作成し、上記の治療を行い、効果を検討した。

【結果】3 剤併用群では抗癌剤群と比較し有意に NF- κ B 活性化を抑制した。3 剤併用群において 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抗癌剤によって誘導されたアポトーシス効果を増強した。3 剤併用群における細胞増殖および腫瘍発育は統計学的有意に抗癌剤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塩酸ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法はヒト膵臓癌にに対して新しい治療となりうると示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

消化器外科学専攻 堀内 堯氏の学位審査論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、題名は” New treatment strategy with nuclear factor- κ B inhibitor for pancreatic cancer”、日本語題名は「膵臓癌における NF- κ B 阻害剤を用いた新規治療戦略に関する検討」であり、2016 年の Journal of surgical research (2016 年 impact factor 2.187)に誌上発表された論文である。指導教官は消化器外科学 矢永勝彦教授、総合医科学研究センター遺伝子治療研究部 大橋十也教授である。学位審査は平成 29 年 6 月 15 日、審査委員長 本間 定、審査委員として馬目佳信教授、矢野真吾教授御臨席のもと公開口頭試問形式で行われた。堀内氏による研究内容の発表の後、口頭試問が行われた。席上、審査委員より以下の質問がなされた。

膵がん患者の治療後長期生存と腫瘍の元来の NF- κ B 活性とは関連があるのか？

膵がん細胞株を 3 種類使用しているが、その生物学的な特性の差は何か？

膵臓に腫瘍を形成させるのではなく、腹腔内に腫瘍を形成させた場合の実験成績はどうか？

2 種類の抗がん剤、GEM と nPTX の濃度はどのように決定したのか？単剤で使用した時との比較はどうか？

In vitro の検討は細胞増殖試験ではなく、細胞毒性試験ではないか？

IL-8 は治療効果にどのように関連するのか？

In vitro の実験における 2 剤の抗がん剤の濃度の設定が低いのではないか？

Nafamostat は NF- κ B 以外の細胞内シグナルにも影響するのではないか？

Immunocompetent mouse を使用した実験を予定しているなら、nafamostat の効果はヒトとマウスで差はないのか？

等の質問が出された。これらの質問に対し、堀内氏は過去の研究成果、文献的考察などを交えて適切に回答した。馬目、矢野、両教授と慎重審査の結果、本論文は臨床における膵がん化学療法への進歩に寄与する貴重な基礎研究であると判断し、医学博士の学位論文にふさわしいものであると判断した。