

学位授与番号：甲 1078 号

氏 名：齊藤 庸博

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 6 月 27 日

学位論文名：

**Pomalidomide enhanced gemcitabine and nab-paclitaxel on pancreatic cancer both in vitro and in vivo.**

（膵癌細胞に対するポマリドミド併用塩酸ゲムシタビン/ナブパクリタキセル療法  
の抗腫瘍効果増強作用の検討）

学位論文審査委員長：教授 馬目佳信

学位論文審査委員：教授 本間定 教授 矢野真吾

# 論 文 要 旨

氏 名	齊藤 庸博	指導教授名	矢永 勝彦
主論文			
<p>Pomalidomide enhanced gemcitabine and nab-paclitaxel on pancreatic cancer both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>. (膵癌細胞に対するポマリドミド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増強作用の検討)</p> <p>Nobuhiro Saito, Yoshihiro Shirai, Tadashi Uwagawa, Takashi Horiuchi, Hiroshi Sugano, Koichiro Haruki, Hiroaki Shiba, Toya Ohashi, Katsuhiko Yanaga Oncotarget. 2018; 9(21): 15780-91.</p>			
要旨			
【背景】			
<p>塩酸ゲムシタビン/ナブパクリタキセル療法は、切除不能・再発膵癌に対して推奨されている。しかし、抗癌剤により活性化される NF-<math>\kappa</math>B により治療効果が減弱される。サリドマイドが NF-<math>\kappa</math>B を抑制することから、第三世代免疫調節薬であるポマリドミドも NF-<math>\kappa</math>B 活性化を抑制し抗癌剤感受性を高めると仮定し、抗腫瘍効果を検討した。</p>			
【方法】			
<p><i>in vitro</i> において、ヒト膵癌細胞株 (PANC-1, MIA PaCa-2) に対して、ポマリドミド群、2 剤併用群 (塩酸ゲムシタビン/ナブパクリタキセル)、3 剤併用群 (ポマリドミド併用塩酸ゲムシタビン/ナブパクリタキセル) の抗腫瘍効果を比較した。次に <i>in vivo</i> において、異種同所性膵癌マウスモデルを作製し、<i>in vitro</i> と同様の 3 群に分け、ポマリドミドを週 5 回経口投与、塩酸ゲムシタビンとナブパクリタキセルを週 1 回腹腔内投与し、腫瘍増殖抑制効果を検討した。</p>			
【結果】			
<p><i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> 双方において、3 剤併用群は 2 剤併用群と比較し、NF-<math>\kappa</math>B の活性化を抑制し、3 群中最も強いアポトーシス誘導作用を認めた。また、今回の実験により初めて、ポマリドミドが膵癌細胞に対して p53 発現を増強することが示された。腫瘍増殖抑制効果についても、3 剤併用群では 2 剤併用群よりも有意差をもって増強効果を認めた。さらに、ポマリドミドによる G0/G1 期における細胞周期停止効果と血管新生抑制効果も確認された。</p>			
【結論】			
<p>ポマリドミドは、NF-<math>\kappa</math>B の活性化を抑制することにより塩酸ゲムシタビン/ナブパクリタキセル療法の効果を増強した。本治療は、今後の新たな治療戦略となる可能性がある。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

齋藤庸博氏の学位審査論文は主論文 1 編よりなり「Pomalidomide enhanced gemcitabine and nab-paclitaxel on pancreatic cancer both *in vitro* and *in vivo*。」と題するもので *Oncotarget* 誌に掲載され、消化器外科学講座分野に於いて矢永勝彦教授の指導によるものである。以下、学位論文の概要と審査委員会における審査結果について報告する。

膵臓癌は予後不良な消化器癌であり塩酸ゲムシタビン/ナブパクリタキセル療法が切除不能・再発膵癌に対して有効性が示されているが効果は不十分である。この原因の 1 つに抗癌剤により活性化される NF- $\kappa$ B により治療効果が減弱されることが挙げられる。免疫調節薬であるサリドマイドは炎症性サイトカインや成長因子の発現量を低下させ、癌の増殖、癌免疫を介して抗癌作用を有するだけでなく NF- $\kappa$ B を抑制することが知られており、第三世代のサリドマイド誘導体であるポマリドミドはさらにアポトーシス誘導作用、細胞周期停止効果、血管新生抑制効果が強いことが示されている。そこで齋藤氏は塩酸ゲムシタビン/ナブパクリタキセル療法との併用でより効果が強いとの仮説を立てその効果を *in vitro*, *in vivo* の実験で検証した。

学位公開審査会は平成 30 年 5 月 30 日、本間定教授 矢野真吾教授のご臨席の下、開催された。主論文の概要を中心とした齋藤氏の発表に続いて口頭試問を行った。席上、審査委員から内容に関する以下のような数多くの質疑があった。

- ポマリドミドは免疫調節薬だが免疫系に異常のあるヌードマウスを用いて実験を行ったことに問題はないのか。
- ポマリドミドや塩酸ゲムシタビンなどではヒトとマウスで体内での代謝が異なるが結果に影響はないのか。
- in vitro* の実験で細胞株によって各薬剤の処理時間が異なっているがどのように暴露時間を設定したのか。
- 濃度の設定についての根拠は何か。特にポマリドミドについては濃度が高すぎるのではないかと、また薬剤の溶媒の影響はないのか。
- 血管新生抑制アッセイについて血管細胞を用いず膵癌細胞のみで実験を行っているがこの方法で評価が正当に行えるのか。
- in vivo* のポマリドミド投与の実験で Ki67 の減少とアポトーシスのデータ、細胞周期とのデータに乖離が見られるがどのように解釈するのか
- ポマリドミドが NF- $\kappa$ B を抑制するメカニズムは何か
- 統計解釈で 4 群の比較を Student の *t*-テストで行っているがこの方法は適切か
- 何故この併用療法で p53 の発現量の変化が起きるのか。
- これまで講座で行ってきたナファモスタット併用療法との優位性についてはどうか

齋藤氏はこれらの質問に的確に回答した。その後、本間教授および矢野教授と慎重に審議した結果、本研究でポマリドミドは、NF- $\kappa$ B の活性化を抑制することにより塩酸ゲムシタビン/ナブパクリタキセル療法の効果を増強することが示され、今後膵癌の化学療法を進めていくうえで新たな併用療法の開発に役立つ可能性が示唆され、学位を授与するにその意義は十分大きいと判断した。