



Title	細胞膜透過性ペプチドを応用した新規膵臓癌治療に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐藤, 彰記
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13003号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/70281">http://hdl.handle.net/2115/70281</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2382
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Shoki_Sato_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏名 佐藤 彰記

審査担当者	主査	教授	武富	紹信
	副査	教授	秋田	裕俊
	副査	教授	佐邊	壽孝
	副査	教授	坂本	直哉

### 学位論文題名

細胞膜透過性ペプチドを応用した新規膵臓癌治療に関する研究  
(Studies on new cell-permeable peptide to inhibit pancreatic ductal adenocarcinoma cell proliferation)

本研究は、膵癌に高発現する遺伝子である *Chromosome 16 open reading frame 74 (C16orf74)* の機能を阻害する Dominant negative peptide である DN-C16orf74 を開発し、その抗腫瘍効果、副作用に関する研究である。C16orf74 は Calcineurin (CN) と結合することで膵癌の増殖を促進する働きを持っており、DN-C16orf74 は、その機能を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する新規治療薬となりうる可能性が考えられた。研究の結果、*in vitro* では DN-C16orf74 は C16orf74 高発現膵癌細胞株に対し高い抗腫瘍効果を発揮した。細胞内シグナルの検討では、C16orf74/CN 結合を阻害することで Akt, mTOR のリン酸化が抑制された。Orthotopic xenograft model における検討では、DN-C16orf74 投与群が有意に高い抗腫瘍効果を認め、Ki67-index の値が有意に低くなっていた。また mTOR のリン酸化が有意に抑制されていた。*ex vivo* における T-cell サイトカインを用いた免疫抑制効果についての検討では、DN-C16orf74 は、免疫抑制剤である FK506 や 11R-VIVIT と比較して有意に抑制効果が低かった。膵癌切除患者における C16orf74 の発現とその予後について検討を行ったところ、C16orf74 高発現患者は低発現患者と比較して有意にその予後が不良であった。また、C16orf74 発現の有無は、リンパ節転移の有無と共に独立した予後規定因子であった。C16orf74 は分子標的治療のターゲットになりうることが予想され、また、DN-C16orf74 は分子標的薬として発展する可能性があると考えられた。

学位論文内容の口頭発表後、副査の秋田弘俊教授より、膵癌検体における C16orf74 発現のカットオフを 10%とした根拠について質問があった。これに対し申請者は、C16orf74 陽性の場合の多くは、膵癌全体で発現が認められ、また陰性の場合ほとんど発現が認められなかったことから、非特異的反応を除外する意味で 10%をカットオフ値に設定したと回答した。続いて副査の佐邊壽孝教授より、CN と mTOR をつなぐ新規の経路として C16orf74 が強く関与していると考えられるが、そのさらなる機序の詳細について質問があった。これに対し申請者は、現時点で後

任の研究者が検討を行ってはいないものの、その詳細については未だ不明瞭であるとし、今後の研究課題であると回答した。さらに、膵癌に対する mTOR 経路の治療研究は、現在頻繁に行われており、今回の研究結果が新規治療薬の開発において重要な要素となりえる可能性があることから、今後さらに追加研究を重ねるべきであると提案をされた。次に副査の坂本直哉教授より、膵癌細胞以外の発現について質問があった。これに対し申請者は、胃癌などの細胞株では C16orf74 の発現が認められていると回答した。さらに、副作用の研究において、DN-C16orf74 を投与した場合に、Nuclear factor of activated T-cells (NFAT)の活性に変化が認められるかとの質問があった。これに対し申請者は、今回の研究では行っていないが、今後ヒトへの投与を検討する際には非常に重要な課題であり、今後、検討すると回答した。最後に、主査の武富紹信教授より、C16orf74 はリン酸化部位を有しているかと質問があった。これに対し申請者は、共同研究者によって、C16orf74 のリン酸化部位は存在することが確認されていると回答した。さらに、CN との結合し、脱リン酸化した C16orf74 が mTOR に作用するのか、それとも CN と結合が作用を起こすのかと質問があった。これに対し申請者は、CN が NFAT に対しては脱リン酸化を引き起こし、その作用を発揮するものであり、C16orf74 も同様に脱リン酸化した状態で mTOR に作用する可能性が高いと回答した。

いずれの質問に対しても、申請者はその主旨を的確に理解し、文献的考察を混じえて適切に回答した。また、今後の課題や展望についても、逐次的に解決すべき問題を明確に挙げ、研究結果の応用について自らの考えを示すことができた。

本研究では、膵癌において C16orf74 が予後予測因子であり、治療ターゲットになりうる可能性が考えられ、また DN-C16orf74 がその分子標的薬になりうることから、膵癌治療の新しい選択肢になることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。