



Title	膵がん遺伝子型モデルショウジョウバエを用いたスクリーニングによるMEKとAURKBを標的とする膵がんの新規組み合わせ療法の同定〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	関谷, 翔
Description	配架番号 : 2833
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15899号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92389
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SEKIYA_Sho_review.pdf, 審査の要旨



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 関谷 翔

	主査	教授	谷口 浩二
審査担当者	副査	教授	武富 紹信
	副査	准教授	加藤 徳雄

学 位 論 文 題 名

膵がん遺伝子型モデルショウジョウバエを用いたスクリーニングによる MEK と AURKB
を標的とする膵がんの新規組み合わせ療法の同定
(Identifying a novel combination therapy utilizing *Drosophila* screening to target MEK
and AURKB for pancreatic ductal adenocarcinoma)

本研究において申請者は、膵がん患者の遺伝子型を模倣したモデルハエ（*4-hit* ハエ）を樹立し、表現型スクリーニングを通じて膵がんの新規治療として trametinib と BI-831266 の併用療法の有効性を明らかにした。

審査にあたり、副査の武富紹信教授から、*4-hit* ハエのスクリーニングによって同定された 10 個の治療標的候補からなぜ AURK を選択したかと質問があり、申請者は AURKA と AURKB が共にスクリーニングで同定されたことから特に AURK に着目したと回答した。次に、その他の候補分子の膵がんにおける発現量についての質問があり、申請者は候補の一つである WEE1 の阻害剤 adavosertib が膵がんの臨床研究において一定の効果を示したと回答した。その回答に対して、*in vitro* で有用性の示された化合物も副作用などを理由に臨床応用が進まないケースが多いことから、候補となりうる治療標的や化合物は複数用意することが望ましいと指摘があった。また、ハエの弱点について質問があり、申請者はヒトとハエの相違点として、ヒト膵がんにおいてはある程度の年齢で膵管上皮細胞に遺伝子変異が発生するがハエモデルでは外来性に変異遺伝子を導入する点、また生まれつき外来遺伝子が発現するため個体の発生段階にも影響を与える点が根本的に異なると回答した。

次に副査の加藤徳雄准教授からは、薬物代謝の観点からハエにおける化合物の効果が哺乳類へ応用可能なのかと質問があり、申請者はハエ体内における詳細な薬物動態については明かされていないことも多いが、過去の研究においてハエで効果のあった化合物が哺乳類でも同様に有用性を示した実績が得られていると回答した。また、化合物スクリーニングで MEK 阻害剤の大多数が有用性を示さなかったことについて質問があり、申請者はハエを用いたスクリーニングで有用性を示さなかった化合物であってもヒトで効果を示す可能性はあるものの、本研究においては特にハエで有用性を示した化合物に着目して実験を進めたと回答した。次に、患者検体を用いた検討においてなぜ遠隔転移陽性症例を加えたかと質問があったが、申請者は明確な理由がなかったと回答したところ、加藤准教授より pHH3 陰性群は stage III-IV 症例の割合が多かったにも関わらず予後が良かったため、遠隔転移症例を除外しても結果は変わらなかっただろうと指摘があった。

最後に主査の谷口浩二教授より、pHH3 陰性群で長期生存をしている患者が存在するため、これらの患者群のステージについて質問があり、申請者は詳細について今後、解析する

と回答した。次に、siRNA と shRNA の違いについて質問があり、申請者はその違いを理解していなかったため、谷口教授より区別を明確にするよう指摘があった。続いて、MEK 以外のサプレッサーキナーゼに対する阻害剤は単剤で *4-hit* ハエの生存率を改善しなかった理由について質問があり、申請者は例として AD80 を挙げ、その標的が FRK の他にも複数あることから、その効果が完全には遺伝学的スクリーニングと一致しなかったと回答した。また、培養細胞の実験において添加した BI-831266 の濃度が生体内において可能な範囲かどうかとの質問があり、申請者はマウスを用いた薬物動態試験の結果を示し、マウスの投与実験で用いた 10 mg/kg の BI-831266 を単回投与すると血中濃度が細胞の実験で効果を示す濃度に近かったと回答した。次に、AURKB 阻害剤を使用することで MAPK 経路が亢進する理由について質問があり、申請者は AURKB が細胞周期に関わるキナーゼであるため阻害されることで細胞分裂に異常をきたすことから、MAPK 経路のような別の細胞増殖経路が活性化した可能性があると回答した。続いて、細胞死関連タンパク質のスクリーニングに関する質問があり、申請者は AURKB 阻害剤を添加した細胞は細胞分裂に異常をきたし多核化して腫大すること、ウェスタンブロット (WB) の実験においては positive control が用意できなかったこと、またマウスの移植腫瘍の検体からはアポトーシス関連タンパクである cPARP と cCas3 が検出されなかったと回答した。それらの回答を受け、谷口教授からは WB においては適切な positive control をおいて検討すること、また併用療法の作用機序に細胞死が関連するかはより詳細な検討が必要であるとの指摘があった。最後に、今回のモデルが他のがん種にも有用かと質問があり、申請者は *4-hit* の遺伝子型を有する胆管がんや大腸がんの患者群が存在することを挙げ、同じ遺伝子型を有する他のがん種においても有用である可能性があると回答した。

審査員一同は、これらの成果と質疑応答を高く評価し、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) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。