



Title	膵がんの新規治療戦略候補としてのGSK3とMEKの同時阻害法の同定 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	福田, 純己
Description	配架番号 : 2876
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16152号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93530
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	FUKUDA_Junki_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 福田 純己

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

学 位 論 文 題 名

膵がんの新規治療戦略候補としての GSK3 と MEK の同時阻害法の同定
(Concurrent targeting of GSK3 and MEK as a therapeutic strategy
to treat pancreatic ductal adenocarcinoma)

本研究において申請者は *4-hit* ハエを活用し、新たな膵がん治療標的として GSK3 を同定し、CHIR99021 (C9) と trametinib (tram) の併用療法の有効性を明らかにした。

審査にあたり、副査の武富教授より翅原基のみに遺伝子導入を行なったかと質問があり、申請者は目的に応じたドライバーを用いることで様々な部位での遺伝子発現が可能であると回答した。次に、4 遺伝子変異の導入のみでは膵がん特異的なモデルとして扱えないのではと問われ、申請者は大腸がんや胆道がんでは類似した変異を有する患者の割合が高く、複数のがん種で応用可能なモデルになると回答した。次に、併用療法の効果は相乗的であるかと問われ、申請者はハエを用いた解析では相乗的、培養細胞やマウスモデルを用いた解析では相加的であり、最終的には単剤に対する上乗せ効果が重要であると回答した。最後に、阻害剤の標的とするシグナル経路について質問があり、tram は少なくとも MAPK 経路を標的とし、C9 は GSK3 が多数の下流基質を保有しており、その標的を特定できなかったのでリン酸化抗体アレイを実施したと回答した。

副査の加藤教授からは、GSK3 β の発現解析は手術非適応症例も含めて行うことも有用だと指摘があった。次に、GSK3 阻害剤の副作用について質問があり、GSK3 阻害剤は糖代謝に関与するので低血糖などの副作用を呈する可能性はあると回答した。次に、膵がん患者を対象とした臨床研究において gemcitabine に対する tram の上乗せ効果がなかった機序について質問があり、申請者は gemcitabine 投与による化学療法抵抗性を tram が改善できなかった可能性がある と回答した。最後に、TMA 解析において多変量解析も行うべきと指摘があった。

主査の谷口教授より、複数の培養細胞株を用いた検討が必要であり、3 次元培養系での解析のみを行なった理由について質問があった。申請者は、本研究では個体レベルでの解析を重要視しており、より実際の膵がん微小環境を模倣できる 3 次元培養での解析を中心に行なったと回答した。次に、GSK3 は代謝に関与するキナーゼであること、またがん微小環境を含んだ免疫系についての評価も重要であると指摘があった。次に、併用療法が pERK を抑制しているので、MAPK 経路を介して AsPC-1 腫瘍の成長を抑制したという結論が適切であるかと問われ、申請者は IHC の結果のみでは、この結論までは言及できないと回答した。この点について、併用療法では Ki-67 陽性細胞の割合が tram 単剤のみと比較してやや低くなっていることから、MAPK 経路以外を介して増殖抑制効果を示したと推察すべきと指摘があった。次に、KRAS を間接的に阻害することが重要としていたが、tram

を使用することは *KRAS* を直接的に阻害していると解釈できるため、この表現は曖昧であると指摘があった。続いて、*GSK3β* のみを用いて TMA 解析を行なった理由について問われ、申請者は、特に *GSK3β* が膵がんの促進因子に関与している報告があり選択したと回答した。TMA 解析において、*GSK3β* が核内に蓄積していた結果に対する考察を問われ、申請者は *GSK3β* は PanIN から浸潤癌に進展する段階で細胞質から核内移行するとされており、その結果を反映していた可能性があるとは回答した。続いて、膵がんにおける β カテニンの役割について質問があり、申請者は β カテニンが、がん促進因子または抑制因子として作用しているかは解明されていないと回答した。また、 β カテニン阻害剤は AsPC-1 腫瘍に有効であるかと問われ、申請者は阻害剤による抗膵がん効果の報告もあり、AsPC-1 腫瘍に対しても有効である可能性があるとは回答した。さらに、*GSK3* 阻害剤を投与した AsPC-1 腫瘍の IHC において、 β カテニンの局在が変化しなかったことで薬効がなかったと結論することはできず、 β カテニンの下流標的遺伝子の発現を解析すべきと指摘があった。次に、リン酸化抗体アレイの結果、*PLK1* に注目した理由について問われ、申請者は特に *PLK1* が膵がんの促進因子としての報告があったため選択したが、他の標的についても詳細な検討は必要であったと回答した。リン酸化抗体アレイの結果の解釈については、*MEK* 阻害により *YAP* 経路が活性化することで、*LCK* や *YAP* の標的遺伝子である *PLK1* の活性にも影響を及ぼしている可能性があるとは指摘された。最後に、*4-hit* ハエにおける *GSK3* の発現量が亢進しているかについては検証が必要であると指摘された。

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。