



Title	Dual inhibition of GPx4 and MEK suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma by inducing ferroptosis
Author(s)	JIANG, HUI
Description	配架番号 : 2955
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16645号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16645
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98255
Type	doctoral thesis
File Information	JIANG_Hui_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 JIANG HUI

	主査	教 授	木下 一郎
審査担当者	副査	教 授	近藤 亨
	副査	准教授	橋本 茂

学 位 論 文 題 名

Dual inhibition of GPx4 and MEK suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma
by inducing ferroptosis

(GPx4 と MEK の共阻害によるフェロトーシス誘導を介した膵管腺がんの抑制)

申請者は、ヒト膵管腺がん（PDAC）における主要な4つの遺伝子変異を再現したショウジョウバエ「4-hit fly」モデルを用いて、ビタミン代謝関連遺伝子を標的とした遺伝学的スクリーニングを行い、NAD 合成経路を新たな治療標的として同定した。さらに NAD 合成経路の詳細な遺伝学的スクリーニングにより Glutathione peroxidase 4 (GPx4) を含む複数の遺伝子が4-hit flyの生存率を改善し、化学的スクリーニングにより GPx4阻害薬ML210と MEK 阻害薬トラメチニブの併用治療が、4-hit fly の生存率を著明に改善することを示した。また、ヒトPDACサンプルのシングルセルRNAシーケンシングデータの再解析を行い、膵癌上皮細胞における GPx4 の高発現と、エフェクターモジュールであるフェロトーシスのスコア高値を確認した。さらに、ヒト PDAC 細胞株 AsPC-1 のスフェロイド培養と異種移植マウスモデルにおいて、本併用治療の相乗的な腫瘍増殖抑制とフェロトーシス誘導効果を示した。以上の研究結果に基づき申請者は、GPx4 と MEK の二重阻害がフェロトーシスを誘導し、PDAC に対する有望な治療戦略となり得ると結論した。

審査にあたり、まず副査の橋本准教授より、4-hit モデルの臨床的意義について質問があった。申請者は、4-hit モデルに用いた KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4 の PDAC における異常の頻度は、各々92%、65%、67%、49%であり、これらの異常をすべて保有する患者は最も予後が悪いと、臨床的意義が高いと回答した。続いて2-hit または3-hit モデルへの適用可能性について質問があった。申請者は、本研究ではまだ検討されていないものの、所属する研究室では2-hit および3-hit モデルが確立されており、今後の研究でこれらのモデルを用いて効果を検証する可能性があるとして回答した。

副査の近藤教授からは、シングルセル RNA シーケンシング解析において、悪性上皮細胞と正常上皮細胞の識別方法について質問があった。申請者は、正常参照プロファイルと比較して遺伝子発現の偏りを識別する「コピー数変動 (CNV) スコアリング」を用いたと回答した。また、ショウジョウバエは膵臓を持たない点や、他のがん種への応用可能性について質問があった。申請者は、本モデルは翅原基の上皮に腫瘍を再現しているが、膵管上皮

に生じる遺伝子変異を再現している点で整合性があること、翅原基は、増殖や遊走などのがん様の表現型に対するシグナル伝達経路の影響を研究するために、簡便かつ明瞭な実験系と考えられることを回答した。一方で、本治療法の他のがん種への適用可能性については、それらが NAD および GSH 代謝にどの程度依存しているかを評価する必要があると回答した。

最後に主査の木下教授から、シングルセル RNA シーケンシング解析で観察された骨髄系細胞における GPx4 の高発現がヒトでの治療に及ぼす影響について質問があった。申請者は、骨髄系細胞が癌細胞の破片を取り込むことで発現が高まった可能性があるが、実際にフェロトーシス誘導に対する感受性が高く、GPx4 標的療法における副作用となる可能性があるとの回答した。また、Capan-1 細胞における相乗効果が ML210 の最高濃度でのみ観察された点について、治療的観点からの妥当性があるか質問があった。申請者は、高用量の ML210 が潜在的な毒性のために臨床的な実現可能性に懸念を生じさせる可能性があり、治療効果を維持しつつ副作用を最小限に抑えるために、より低用量の薬剤を用いた併用療法などの代替戦略も検討する必要があると回答した。また、異種移植モデルの実験が AsPC-1 細胞でのみ行われた点について、クローン間の変異に関連する限界についても論じ、申請者は、これらの知見は、PDAC の異質性や、異なる細胞株間におけるクローン変異を完全には反映していない可能性があり、将来的な研究では、より広範な PDAC 細胞株や患者由来のオルガノイドを用いてこれらの実験を再現する必要があると回答した。

本論文は、GPx4 と MEK の二重阻害がフェロトーシスを誘導し、膵管腺癌 (PDAC) に対する有望な治療戦略となり得ることを示し、その詳細な作用機序も解明した点において評価され、今後の治療応用への寄与が期待される。さらに、ショウジョウバエのスクリーニングと哺乳類モデルでの検証を統合するプラットフォームの汎用性と有用性を示し、がん治療の新たな治療アプローチの開発に貢献するものと期待される。

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合わせ、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。