

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 三 輪 知 弘

論 文 題 目

Therapeutic potential of targeting protein for Xklp2
silencing for pancreatic cancer

(Targeting protein for Xklp2 を抑制することによる
膵癌治療への可能性)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

高橋 雅英 

名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

後藤 秀実 

名古屋大学教授

指導教授

柳野 正人 

論文審査の結果の要旨

今回、膵癌における Targeting protein for Xklp2 (TPX2) の発現の解析、TPX2 発現抑制による治療への可能性を評価した。まず、膵癌細胞株、膵癌組織において TPX2 が過剰発現していることを確認した。siRNA 導入により TPX2 の発現を抑制することで、膵癌細胞株の増殖が抑制され、その局所投与によりヌードマウス大腿皮下発癌モデルの腫瘍増殖が抑制された。作用機序の解明のため、組織学的検討と protein array を施行した。その結果、TPX2 の発現を抑制すると、腫瘍内の微小血管新生が抑制され、血管新生抑制因子である Insulin-like growth-factor binding-protein-3 (IGFBP-3) の発現が亢進していた。これらの結果より、TPX2 の抑制が膵癌治療へとつながる可能性が示され、その機序の一部に IGFBP-3 の発現亢進が関与していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. TPX2 の構造上のモチーフについて、1-68 番アミノ酸は AuroraA kinase 結合ドメインであり、細胞分裂において AuroraA と共に紡錘体微小管形成を誘導する。313-316 番は Importin α に結合し、核局在化シグナルを誘導する。662-718 番 C 末端は細胞周期全体における中心体と中期における紡錘体極に存在する Xklp2 に結合するドメインである。
2. TPX2 の発現抑制による腫瘍増殖抑制効果の一部に、アポトーシスの促進が関与していることを flow cytometry で確認した。siRNA 導入後 48 時間の比較で、TPX 抑制群では、control siRNA 群と比較してアポトーシスを起こした細胞の割合が有意に高かった (25.9% VS 7.0%)。
3. 今回の実験では siRNA により、invitro では膵癌細胞生存率は約 50-60%、invivo では腫瘍体積は約 48% に抑制された。Vivo の実験において siRNA 投与量を増量すれば、より増殖抑制効果が期待できる可能性もあるが、off target 効果が出現する可能性もあり平均的な投与量の実験モデルとした。劇的な効果ではないが、今回の実験で TPX2 が膵癌治療の標的となりうる可能性は示された。siRNA のより効率的な drug delivery 方法の開発によるさらなる効果の上乗せや、微小管の脱重合阻害剤であるタキサン系抗がん剤などとの併用によるシナジー効果など、その応用が期待できる標的分子であると思われる。
4. 膵癌の細胞増殖においても血管新生は不可欠な要素であり、VEGF α 、EGF、TGF α その他、多種の血管新生因子と膵癌との関連が報告されている。TPX2 の腫瘍増殖抑制効果の主経路は細胞分裂における作用であるが、少なくとも一部に IGFBP-3 を介した血管新生抑制が関与していると思われる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 号	氏名 三輪知弘
試験担当者	主査 高橋雅策 小寺泰弘 後藤秀 指導教授 柳野正人	
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TPX2の構造上のモチーフについて 2. TPX2の腫瘍増殖抑制効果におけるアポトーシスの関与について 3. TPX2の腫瘍増殖抑制効果の臨床応用の可能性について 4. 乏血性腫瘍である膀胱癌において血管新生抑制が治療の標的となりえるのか <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>		