

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 芳川 修久

論 文 題 目

PRIMA-1^{MET} induces apoptosis through accumulation of intracellular reactive oxygen species irrespective of p53

status and chemo-sensitivity in epithelial ovarian cancer cells

(PRIMA-1MET は、上皮性卵巣癌の p53 変異の有無や抗癌剤への抵抗性に関わらず、細胞内活性酸素種の蓄積によりアポトーシスを誘導する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

門松 健治 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

志川 史隆 

論文審査の結果の要旨

上皮性卵巣癌に対する PRIMA-1MET の有効性を評価し、卵巣癌治療への臨床応用可能性について検討を行った。Cell Viability Assay により、PRIMA-1MET は上皮性卵巣癌細胞株の増殖を抑制し、50%阻害濃度 (IC50) は 4-20 μ M であった。また、AnnexinV-PI assay 及び Hoechst33342 染色により PRIMA-1MET が効果的に apoptosis を誘導することが示され、特に、シスプラチン耐性株及びパクリタキセル耐性株に対する有効性は親株と同等であった。さらに、PRIMA-1MET により細胞内 ROS 産生が誘導され、ROS スカベンジャー同時投与により apoptosis が抑制された。以上の結果により、PRIMA-1MET は上皮性卵巣癌に ROS 産生を介して apoptosis を誘導し、抗癌剤耐性卵巣癌細胞株に対しても同等の有効性を認めたことから、難治症例に対する新規治療薬剤に成り得る可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. PRIMA-1MET の抗腫瘍作用は、研究開始当時において、血液系の悪性腫瘍や前立腺癌に対して有効性が示されていた。低分子化合物スクリーニングにおいて、変異型 p53 を有する細胞株に対して有意に細胞死を誘導する分子として PRIMA-1MET は見つかったものであり、そのメカニズムとして、PRIMA-1MET が変異型 p53 のシステイン残基に結合することで、正常な p53 の機能を回復することが示されている。一方で、その後の組織を使用した多発性骨髄腫における研究では p53 の変異と感受性の相関は示されなかった。これまでの報告からは、PRIMA-1MET と p53 の変異の相関については、Controversial な見解がある。
2. H1299 (肺腺癌細胞株) 及び Saos-2 (骨肉腫細胞株) のそれぞれについて、p53 欠損型と p53 変異タンパク強制発現型を作成し PRIMA-1MET の有効性を評価した研究においては、抗酸化酵素の thioredoxin reductase 1 (TrxR1) のシステイン残基に結合することでその機能を阻害することが示されている。今回の研究において、PRIMA-1MET は、TrxR1 の機能を阻害するのみならず、他の抗酸化酵素である Prx3 及び GPx-1 の mRNA 発現を抑制していることも示された。
3. PRIMA-1MET の臨床応用については、2012 年 10 月に Journal of Clinical Oncology において、抗癌剤抵抗性の血液系の悪性腫瘍や前立腺癌患者に対して投与された研究が報告された。その後、上皮性卵巣癌患者に対しての投与についても臨床第一相試験が進行中とのことであるが、論文で確認できる情報は今の所ない。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	芳川 修久	
試験担当者		主査	小寺泰弘	門松健	長石好規
		指導教授	江川史隆		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 他の癌種におけるPRIMA-1METの有効性とp53の変異の相関と細胞死誘導メカニズムについて
2. 他の癌種におけるPRIMA-1METと細胞内ROS蓄積の報告及びメカニズムについて
3. PRIMA-1METの臨床応用の実例について

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、産婦人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。