

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 村田 嘉彦

論 文 題 目


The Anticancer Effects of Novel α - Bisabolol Derivatives Against
Pancreatic Cancer

(膵癌に対する新しい α -ビスボロール誘導体の抗腫瘍効果について)

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

中村 栄男 

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

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

別紙 1 - 2

今回、新規にビスボロール誘導体を作成し膵癌に対する抗腫瘍効果を検討した。膵癌細胞株を用いた実験の結果、ビスボロール誘導体はビスボロールと比較してより低濃度で細胞増殖抑制効果を示し、同等もしくはそれ以上の細胞死を誘導した。マウス皮下発癌モデルにおいてビスボロール誘導体はビスボロールより強い増殖抑制効果を示し、AKTの発現を減弱させた。またマウス腹膜播種モデルにおいて播種の減少および縮小効果を示し、腹水中の腫瘍マーカーの低下、腹腔内遊離癌細胞でのAKT発現を低下させた。これらの結果より、新規のビスボロール誘導体は、膵癌に対してビスボロールより高い抗腫瘍効果を有す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. 吸収に関してはビスボロールへの蛍光標識を検討したが、蛍光物質の分子量がビスボロールより大きく、そのためビスボロールの吸収に影響が出る可能性があり、今回は行わなかった。また質量分析によりビスボロールの道程はできたが、誘導体に関しては行っていない。
2. 創薬研究科との検討において、ビスボロール誘導体の作用機序として、ビスボロール誘導体がビスボロールに代謝されることで効果が生じると考えていた。しかしビスボロールとビスボロール誘導体では、異なるアポトーシスパターンを示しており、異なる作用機序の存在が示唆された。そのためビスボロール誘導体自体にも活性作用のある可能性が考えられた。
3. 腹膜播種において結節の大きさは粟粒大であり、個々の結節は皮下発癌モデルの皮下腫瘍よりはるかに小さい。小さな病変ではビスボロールが取り込まれて効果を発揮するが、大きな病変ではビスボロールが十分に取り込まれないために、効果が不十分となり今回の差が生じた可能性が考えられた。
4. AKTは癌の生存に関する重要なタンパクの1つである。われわれはビスボロールの抗腫瘍効果においてPI3K-AKTシグナル系、特にAKTの重要性を報告している。また、膵癌の悪性グレードとAKTの発現に相関があるという報告もされており、本研究ではAKTの発現について検討した。AKTの上流および下流のタンパクやそれ以外のシグナル系については十分な検討はされていないが、ビスボロール誘導体においてもAKT発現の重要性を明らかにした。

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	村田 嘉彦
試験担当者	主査 小寺泰弘  中村孝  安藤雄一 			
	指導教授 柳野正人 			

(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. ビサボロール誘導体の吸収について
2. ビサボロール誘導体の活性体について
3. 皮下発癌モデルと腹膜播種モデルでのビスボロール誘導体の効果の違いについて
4. Aktを選んだ理由について

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、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。