

別紙 1-1

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 加藤 毅人

論 文 題 目


E-cadherin expression is correlated with focal adhesion kinase inhibitor resistance in Merlin-negative malignant mesothelioma cells

(Merlin 陰性悪性中皮腫において E-カドヘリンの発現は接着斑キナーゼ阻害剤の耐性と相関する)

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

長谷川 好規 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

横井 香平 

論文審査の結果の要旨

今回は 21 種類の悪性中皮腫株をおよび不死化中皮細胞株である MeT-5A を使って VS-4718 の抗腫瘍効果に関連するバイオマーカーについて検討が行われた。上記細胞株に VS-4718 を投与して IC₅₀ を算出したところ、MeT-5A よりも IC₅₀ が低い株は Merlin 陽性株では 3/8 株 (37.5%)、Merlin 陰性株では 8/13 株 (61.5%) 存在し、Merlin と VS-4718 の効果には関連があると考えられた。続いて Merlin 陰性株を MeT-5A を基準に high IC₅₀、low IC₅₀ に分類し、遺伝子の発現について microarray を利用して比較したところ、E-cadherin の発現と IC₅₀ の間に高い正の相関を認めた。E-cadherin を高発現する Y-MESO-25 に対して E-cadherin の knockdown を行ったところ、VS-4718 に対する感受性の改善を認め、Merlin 陰性悪性中皮腫において E-cadherin の発現を検討することで、VS-4718 の効果をより正確に予測できる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. FAK はインテグリンシグナル伝達における構成要素であるのみならず E-cadherin による細胞接着におけるメディエーターでもある。また FAK と E-cadherin の機能的な関連について、FAK は基本的には E-cadherin の上流に位置しており接着結合を制御していると考えられているが、卵巣癌細胞では E-cadherin の knockdown によって p-FAK の活性が上昇するとも言われている。本研究では中皮腫細胞株において E-cadherin の knockdown によって p-FAK の活性の上昇を確認した。詳細なメカニズムについては不明な点もあるが、E-cadherin 依存性の FAK の活性制御が VS-4718 の効果に関連している可能性がある。
2. VS-4718 が癌幹細胞を減少させると言われているため、癌幹細胞と関連が深い E-cadherin 以外の EMT 関連因子について検討を行った。N-cadherin、Snail、Slug、Twist に関して E-cadherin と同様に Merlin 陰性株に対して Real-time PCR を施行し遺伝子発現を確認した上で IC₅₀ との相関について検討したが、何れの因子においても遺伝子発現と IC₅₀ の間に相関は認められなかった。
3. FAK 阻害剤は悪性中皮腫以外にも肺癌や膵癌、卵巣癌などで効果が認められており主に海外で臨床試験が行われている。特に悪性中皮腫に関しては VS-6063 単剤による COMMAND 試験がうまくいかなかったこともあり、FAK 阻害剤が癌幹細胞を標的としていることから非癌幹細胞に対する効果も期待して、今後従来の化学療法や免疫療法との併用が考慮されていくと考えられる。

本研究は悪性中皮腫に対する VS-4718 の治療をより効果的に行う上で重要な知見を提供した。

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	加藤 毅人
試験担当者	主査	高橋 雅彦	長川 好規	豊岡 伸哉
	指導教授	横井 香平		
<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. E-cadherinの発現によってVS-4718の効果が抑制されるメカニズムについて 2. E-cadherin以外でVS-4718の効果に関連する因子の検討について 3. FAK阻害剤の悪性中皮腫以外の癌に対する効果や今後の展望について <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、呼吸器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>				