

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第 号	氏 名	山 口 さ や か
論文審査担当者	主 査 整形外科学	中 村 雅 也	
	泌尿器科学 大 家 基 嗣	外科学 北 川 雄 光	
	病理学 坂 元 亨 宇		
学力確認担当者：		審査委員長：大家 基嗣	
		試問日：平成27年 8月19日	
(論文審査の要旨)			
論文題名：Synergistic antiproliferative effect of imatinib and adriamycin in platelet-derived growth factor receptor-expressing osteosarcoma cells (血小板由来成長因子受容体を発現する骨肉腫細胞に対し、イマチニブとアドリアマイシンの併用は、相乗的な増殖抑制効果を呈する)			
<p>マウス骨肉腫細胞AXTから形成した皮下腫瘍では、腫瘍間質が血小板由来増殖因子(PDGF)-BBを、腫瘍細胞が同受容体(PDGFR)βを発現していたことから、PDGFR阻害薬イマチニブの骨肉腫に対する効果を検討した。血清飢餓時、PDGF-BBはPDGFRと下流のシグナルを活性化してAXTの生存を維持し、イマチニブはそれを抑制した。一方、血清由来のシグナルが併存すると、PDGF-BB・イマチニブともに、その効果は僅少となった。in vivoで、イマチニブ単剤の効果はなかったが、アドリアマイシン(ADR)と併用すると、ADR単剤の効果を上回って抗腫瘍効果を呈した。以上より、PDGFRは骨肉腫の生存を司る分子ではなく、イマチニブは単独では無効だが、抗がん剤など細胞ストレスを誘導する手段と併用すると相乗的に腫瘍の増殖を抑制することが示された。</p> <p>審査では、AXTを骨肉腫細胞とする根拠を問われた。骨肉腫は稀少疾患であるうえに、多様な遺伝子背景を有し、遺伝学的な相同性からの判断が難しいため、肺転移し致死的である点と腫瘍の組織所見から骨肉腫と解した旨が回答された。AXTの特徴である<i>Ink4a/Arf</i>欠損やC-MYC過剰発現と、ヒト骨肉腫の病態との関連が問われた。骨肉腫では<i>P53</i>や<i>Rb</i>の変異・欠失が主にみられること、C-MYC高発現は臨床例で報告があることが回答された。また、骨肉腫の起源細胞について問われた。未同定だが、間葉系の未分化細胞と考えられており、AXTの起源と共通点を見出し得ると回答された。ヒト骨肉腫でのPDGFの発現について問われた。PDGFRは高頻度に発現されるが、リガンドの発現は未解析であると回答された。他癌腫でも、血清の有無により、リガンド・阻害薬の効果が異なる可能性があるか問われた。ドライバーでない分子を標的とした場合の普遍的な現象と考えられると回答された。皮下腫瘍・肺転移巣での環境の差異が影響を持つ可能性も論じられた。</p> <p>ADRとイマチニブの併用は、ADRの効果が主体なのではないかと指摘された。単剤では無効な用量のADRと併用すれば、相乗効果がより明らかとなる可能性があるとして回答された。ADRを用いた理由を問われ、骨肉腫治療のkey drugで、in vitroでの併用効果が著明であったためと回答された。臨床応用を目指す際の課題を問われた。副作用軽減を目的とした、ADRの減量に有用と考えられるが、併用効果の根拠をシグナルレベルで解明する必要があると回答された。臨床的に意義ある知見を得るため、PDGFRの発現がADR・イマチニブ併用の治療効果を予測し得るかを解析すべきだとの指摘も受けた。</p> <p>更なる検討課題を残すものの、骨肉腫がPDGFRを高発現しているにもかかわらず、単独では有効な治療標的でないこと、しかしストレス誘導手段と併用することでPDGFR標的療法が骨肉腫治療の選択肢となり得ることを示した点において、本研究は有意義な研究であると評価された。</p>			