

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 新 井 隆 太

	主査	准教授	濱 田 淳 一
審査担当者	副査	教 授	佐 邊 壽 孝
	副査	教 授	三 浪 明 男
	副査	准教授	丸 尾 聖 爾

学 位 論 文 題 名

滑膜肉腫に対するキナーゼ阻害薬の抗腫瘍効果及びその分子機構に関する研究

本研究はキナーゼ阻害薬 SU6656 (以下 SU)による滑膜肉腫の腫瘍抑制効果とその分子メカニズムを検討したものである。Src ファミリーキナーゼ(以下 SFK)阻害薬として汎用されてきた SU は、SFK だけでなくオーロラキナーゼの活性をも阻害し、ヒト滑膜肉腫の増殖・浸潤に対して抑制効果をもたらすことが報告された。

発表後、丸尾准教授から、生存試験で細胞増殖を考慮すべきとの指摘があった。また、滑膜肉腫に特徴的に生じる融合タンパク質 SYT-SSX の治療上の有用性についての質問があった。同タンパク質を標的とした治療では、有効な抗腫瘍効果が得られていないとの回答があった。佐邊教授から、滑膜肉腫細胞における p53 の発現量や変異、SU によるカゼインキナーゼ等の活性抑制効果について質問があった。用いた腫瘍細胞には p53 の変異がなかったこと、カゼインキナーゼ等の活性抑制作用については今後検討する旨の回答があった。三浪教授から、SU の副作用について質問があった。滑膜肉腫細胞では SU が標的とするキナーゼの発現や活性が亢進しており、適切な投与量により正常細胞への影響を最小限に抑えることが可能との回答があった。また、滑膜肉腫以外の腫瘍細胞に対する SU の抗腫瘍作用についての質問があり、現在様々な細胞株を用いて検討しているとの回答があった。濱田准教授は、移植モデルでの他臓器への転移について質問した。本実験では全群において肉眼的な転移巣は認められなかったが、観察期間を延長すれば SU による転移抑制効果もみられたであろうとの回答があった。

申請者による SU のユニークなキナーゼ阻害活性の発見は、本剤を基盤とした新規薬剤の開発や臨床応用への展開に繋がるものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が医学博士の学位を受ける資格を有すると判定した。