

氏名	上野 剛
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4692 号
学位授与の日付	平成25年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Strong anti-tumor effect of NVP-AUY922, a novel Hsp90 inhibitor, on non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌に対する新規HSP90阻害薬NVP-AUY922の抗腫瘍効果の検討)
--------	---

論文審査委員	教授 鶴殿 平一郎 教授 西堀 正洋 准教授 北村 佳久
--------	------------------------------

学位論文内容の要旨

新規に合成された Hsp90 阻害薬である NVP-AUY922 (AUY922) の非小細胞肺癌細胞株に対する抗腫瘍効果を検討した。様々な遺伝子異常を保有する非小細胞肺癌細胞株 21 株を使用した。細胞増殖能の抑制効果を MTS assay で評価した。ウェスタンブローディング法で、client protein の発現の抑制を評価した。フローサイトメトリー法で、細胞周期の変化を解析した。AUY922 の IC₅₀ 値は、5.2-860 nM (中央値 20.4 nM) であった。既存の論文より 50 nM 以下を感受性としたところ、21 株中 19 株が感受性株であり、強い細胞増殖抑制効果を認めた。感受性株では、低濃度 (50-100 nM) の曝露で、EGFR, MET, HER2, AKT などの肺癌と関連性の深い client protein の発現の抑制を認めた。フローサイトメトリー法では、経時的に subG₀-G₁ の増加し、同時に行ったウェスタンブローディング法でも、経時的に cleaved-PARP の発現の増加を認め、apoptosis が誘導されたことがわかった。AUY922 は非小細胞肺癌細胞株に対し、強い抗腫瘍効果を持ち、非小細胞肺癌に対する新規の薬剤として期待された。

論文審査結果の要旨

本研究は、新規 Hsp90 阻害薬 NVP-AUY922(AUY922)の非小細胞肺癌細胞株に対する抗腫瘍効果を検討したものである。21 株中 19 株が感受性を有しており、先行阻害剤である DMAG には抵抗性の株も本薬剤には感受性を有していたこと、Hsp90 のクライアント蛋白である細胞周期関連分子を Hsp90 から遊離させ其の結果プロテアソームによる分解促進を誘発しその発現レベルの低下をみる事が明らかにされた。即ち、同阻害剤は肺癌細胞株の細胞周期を G₀-G₁-S 期にまたがり止め、アポトーシスを促進することにより抗癌作用を現すことが示唆された。本阻害剤は現在非小細胞肺癌患者に phase II 臨床応用されており、その薬理学的理論基盤を明らかにした。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。