

氏 名	郝 慧 芳
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 4623 号
学位授与の日付	平成 24 年 9 月 27 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 Oral administration of FAK inhibitor TAE226 inhibits the progression of peritoneal dissemination of colorectal cancer
(FAK阻害剤TAE226の経口投与による大腸癌腹膜播種抑制効果の検討)

論文審査委員 教授 吉野 正 教授 山本 和秀 准教授 阪口 政清

学位論文内容の要旨

Peritoneal dissemination is one of the most terrible types of colorectal cancer progression. Focal adhesion kinase (FAK) plays a crucial role in the biological processes of cancer, such as cell attachment, migration, proliferation and survival, all of which are essential for the progression of peritoneal dissemination. Since we and other groups have reported that the inhibition of FAK activity exhibited a potent anticancer effect in several cancer models, we hypothesized that TAE226, a novel ATP-competitive tyrosine kinase inhibitor designed to target FAK, can prevent the occurrence and progression of peritoneal dissemination. *In vitro*, TAE226 greatly inhibited the proliferation and migration of HCT116 colon cancer cells, while their adhesion on the matrix surface was minimally inhibited when FAK activity and expression was suppressed by TAE226 and siRNA. *In vivo*, when HCT116 cells were intraperitoneally inoculated in mice, the cells could attach to the peritoneum and begin to grow within 24 h regardless of the pretreatment of cells with TAE226 or FAK-siRNA, suggesting that FAK is not essential, at least for the initial integrin-matrix contact. Interestingly, the treatment of mice before and after inoculation significantly suppressed cell attachment to the peritoneum. Furthermore, oral administration of TAE226 greatly reduced the size of disseminated tumors and prolonged survival in tumor-bearing mice. Taken together, a possible strategy for inhibiting peritoneal dissemination by targeting FAK with TAE226 appears to be applicable through anti-proliferative and anti-invasion/anti-migration mechanisms.

論文審査結果の要旨

本研究は大腸癌の腹膜転移機構について検討したものである。Focal adhesion kinase (FAK) はがん細胞の接着、移動、増殖、生存に関係しており、腹膜播種への関与も想像される。FAK の阻害剤が腹膜播種を抑制するかどうかについて検討した。TAE226 は ATP 競合性のチロシンキナーゼ阻害剤で FAK に関与する。その結果、*In vitro* で TAE226 は大腸癌由来の HCT116 細胞の増殖と移動を抑制した。一方 HCT116 のマトリックスへの接着は阻害しなかった。*In vivo* では HCT116 をマウス腹腔内投与したところ TAE226 載 FAK-siRNA で処理しても漿膜に接着し増殖した。従って、FAK はインテグリンとマトリックスの接着には必須ではないということが示された。興味深いことにマウスに前処置すると接着が阻害された。TAE226 の経口投与でも抑制され生存が延長した。このことは TAE226 の使用法について示唆が得られた。実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、大腸癌腹膜播種に関する重要な知見を得たものと評価される。

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。