

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 飯塚まひろ

主論文 1編

Blockage of the mevalonate pathway overcomes the apoptotic resistance to MEK inhibitors with suppressing the activation of Akt in cancer cells.

Oncotarget 9; 19597-19612, 2018

## 審査結果の要旨

癌分子標的薬として MEK 阻害剤の幅広い臨床応用が期待される一方、MEK 経路の抑制により生じる Akt 経路の二次的な活性化が、MEK 阻害剤耐性の一因として問題視されている。一方、メバロン酸経路はコレステロール合成の他に、低分子 G 蛋白質のプレニル化を介し、Akt 経路を活性化させることが知られており、申請者は、メバロン酸経路阻害剤として高コレステロール血症治療薬の statin との併用により、MEK 阻害剤の耐性を克服できるのではないかと考えた。

申請者はまず、ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-231 を用いて、MEK 阻害剤 CH5126766 と fluvastatin 及び simvastatin の併用処理により、有意に細胞増殖及びコロニー形成が抑制されることを見出した。またこれらの薬剤併用により、PARP の切断及び sub-G1 細胞の増加を認めたことから、アポトーシスの誘導が示唆され、さらに MEK 阻害剤による Akt のリン酸化亢進を statin が抑制することを見出した。これらの作用は、ヒト肺癌細胞株 A549 及びヒトメラノーマ細胞株 SK-MEL-28 においても確認された。次に、CH5126766 と statin の併用処理により、抗腫瘍性サイトカイン TRAIL が誘導され、siTRAIL による TRAIL の発現枯渇により、二剤併用により増加した sub-G1 細胞の減少を認めたことから、TRAIL がアポトーシス誘導に寄与することが示唆された。次に、MDA-MB-231 細胞に対して CH5126766 と statin を併用処理した際に、メバロン酸及びその最終代謝産物であるコレステロール、ファルネシルニリン酸、ゲラニルゲラニルニリン酸を各々添加したところ、メバロン酸及びゲラニルゲラニルニリン酸を添加した際に、statin による Akt の脱リン酸化及び薬剤併用によるアポトーシス誘導が相殺されたことから、これらの作用において、statin によるゲラニルゲラニル化阻害が重要な役割を果たすと考えられた。実際、ゲラニルゲラニル化阻害剤 GGTI は CH5126766 と併用することで、statin 同様に Akt を脱リン酸化し、アポトーシスを誘導した。

以上が本論文の要旨であるが、申請者は、statin によるゲラニルゲラニル化の抑制が、Akt の活性化を抑制し MEK 阻害剤によるアポトーシス耐性を解除することを見出した。MEK 阻害剤の併用薬として statin を drug-repositioning できる可能性を示した点において、医学上価値ある研究と認める。

平成30年6月21日

審査委員 教授 矢部千尋 印

審査委員 教授 高山浩一 印

審査委員 教授 平野滋 印