

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 高村俊哉

主論文 1編

FGFR inhibitor BGJ398 and HDAC inhibitor OBP-801 synergistically inhibit cell growth and induce apoptosis in bladder cancer cells.

Oncology Reports 39; 627-632, 2018

審査結果の要旨

進行性膀胱癌の治療はシスプラチンをベースとする化学療法が標準的治療として長年確立されてきたが、その予後は良好と言えず、化学療法に代わる薬物治療が待たれている。近年、膀胱癌に対する遺伝子発現解析により、様々な遺伝子発現パターンが明らかになりつつある。申請者は、膀胱癌の新規治療法の開発を目指し、膀胱癌において遺伝子異常が報告されている FGFR, RAS, p53 に着目した。本研究では、FGFR 阻害剤である BGJ-398 と、強力な HDAC 阻害活性を有する HDAC 阻害剤である OBP-801 を候補として用い、二種類のヒト膀胱癌細胞に対する評価を行った。

膀胱癌細胞に対し、BGJ398 と OBP-801 を、単剤では十分な増殖抑制効果が認められない濃度で組み合わせた結果、いずれの細胞に対しても相乗的な細胞増殖抑制効果を示した (combination index < 1.0)。細胞周期解析の結果、二剤併用により顕著なアポトーシス誘導が認められた。この時、caspase-3, 8, 9 の活性化と、caspase 阻害剤によるアポトーシスの抑制が有意に認められたことから (P < 0.01)、このアポトーシスが caspase 依存的であると考えられた。また、二剤併用により、アポトーシス促進因子である Bim の発現増加、アポトーシス阻害因子である FLIP, survivin の発現低下を認めた。以上の結果から、BGJ398 と OBP-801 の併用によるアポトーシスは、intrinsic pathway と extrinsic pathway のいずれも介していると考えられた。続いて、BGJ398 と OBP-801 の併用によるアポトーシスにおける Bim の関与を調べるため、特異的 siRNA を膀胱癌細胞に導入し、Bim の発現を抑制した結果、併用で認められたアポトーシスが有意に減弱した (P < 0.01)。さらに、Bim の発現誘導の機序を明らかにするために、Bim の発現制御を担っている MAPK 経路への薬剤の影響を調べた。その結果、二種類のヒト膀胱癌細胞に対し、部分的ではあるが二剤併用による MAPK 経路の阻害効果が認められたことから、Bim の発現誘導において MAPK 経路の阻害が一因であることが示唆された。FGFR の下流には、MAPK 経路を含む複数の経路が存在することが知られており、詳細な機序解明にはさらなる解析が必要と考えている。本研究の結果から、膀胱癌細胞の増殖抑制に対し、BGJ398 と OBP-801 の併用が有効であり、その機序の一つとして Bim の発現誘導が重要であることが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、これは膀胱癌細胞に対する FGFR 阻害剤と HDAC 阻害剤の併用効果を示した最初の報告である。また、FGFR 阻害剤 BGJ398 と HDAC 阻害剤 OBP-801 の併用が Bim の発現誘導により相乗的にアポトーシスを誘導することを示した最初の報告でもあり、これらの薬剤の併用による新たな膀胱癌に対する治療戦略が期待できる点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 30 年 11 月 15 日

審査委員 教授 松田修 印

審査委員 教授 黒田純也 印

審査委員 教授 井上匡美 印