

学 位 論 文 の 要 旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 乙 生命医科学専攻 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学分野	氏 名	やだ ゆうき 矢田 祐基
<p>主論文の題名</p> <p>Screening for Synergistic Reagents With Pazopanib Against Osteosarcoma Using a Compound Library</p> <p>主論文の要旨</p> <p>Background/Aim: 骨肉腫 (OS) は最も一般的な悪性骨腫瘍であり、1970 年代半ばから使用薬剤はほぼ変わっておらず、予後を改善するには新しい治療薬の開発が必要である。パゾパニブ (PZP) は軟部肉腫に対して臨床的に顕著な抗腫瘍活性を示しており、肺転移のある OS に対しても有効であったとの報告がある。我々は、骨肉腫に対して PZP と併用して相乗的な増殖抑制効果のある薬剤をスクリーニングし、in vivo での抗腫瘍効果の検討を行った。</p> <p>Materials and Methods: 文科省科研費新学術領域・がん支援・化学療法基盤支援活動班より提供された化合物ライブラリーの薬剤 324 種類を使用した。MG63 ヒト骨肉腫 細胞を 96well プレート上に培養し、PZP と各化合物を加えて処理した。24 時間後に細胞生存率を測定し、相乗的な増殖抑制効果のある薬剤を選定した。続いて 4 つの OS 細胞株(MG63、143B、HuO9、HOS)に対し PZP、クリゾチニブ CRZ を投与し、細胞生存率を評価した。細胞内シグナル伝達 Western blot 法によって評価した。また、143B をマウス皮下に注入し、PZP、CRZ を経口投与して、腫瘍の体積の変化とマウスの体重変化を評価した。</p> <p>Result : スクリーニングにより、PZP との併用で最も増殖抑制効果の高い薬剤としてクリゾチニブ (CRZ) を選定した。PZP と CRZ の併用は、コントロール群、単独投与群と比較して優位に腫瘍細胞の増殖抑制効果を示した。細胞内シグナルの検討では、コントロール群または単独投与群と比較して、併用投与では c MYC、p-AKT、p-STAT3、p-cyclin D1、survivin が抑制され、cleaved caspase3 および cleaved PARP が誘導された。in vivo 分析では、コントロール群または単独投与群と比較して、併用投与群が腫瘍の増大を優位に抑制した。各グループ間で体重の変化に有意差は認められなかった。</p> <p>Discussion : 我々は、骨肉腫治療における PZP との有効的な併用薬剤のスクリーニングを行い、CRZ を同定した。Western blot による細胞内シグナルの解析では、コントロールまたは PZP、CRZ 単剤投与と比較し、併用投与では p-AKT が著しく減少した。これにより、MYC、cyclinD、survivin が抑制され、cleaved caspase-3 と cleaved PARP が誘導されたと考えられた。また同様に、併用投与では p-STAT-3 が抑制された。我々は過去に骨肉腫に対する STAT-3 inhibitor の有効性を報告しており、今回の p-STAT-3 の抑制は、抗腫瘍効果への一役を担っていると考えられた。</p> <p>副作用に関して、我々の実験では in vivo においてコントロール群と PZP および CRZ 投与群の体</p>			

重の変化に有意差は認めなかった。固形がん、gastrointestinal neuroectodermal tumor に対して PZP、CRZ 併用療法の治験がすでに行われており、投与可能な組み合わせであることがすでに実証されていた。

Conclusion: PZP と CRZ の併用は、OS に対して相乗的な腫瘍抑制効果を発揮し、AKT および STAT3 を抑制することで in vitro および in vivo でアポトーシスを誘発すると考えられた。骨肉腫患者に対して臨床的に投与可能な併用療法であると考えられた。