

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態解明医学講座 臨床麻酔学分野	氏 名	川端 美湖
審 査 委 員	主 査 伊佐地 秀司 副 査 島岡 要 副 査 伊藤 正明		

(学位論文審査結果の要旨)

Downregulation of stanniocalcin 1 is responsible for sorafenib-induced cardiotoxicity

本論文では、抗がん剤ソラフェニブの心毒性の分子機構についてヒト心筋細胞とゼブラフィッシュを用いて検討した。

腎細胞がんや肝細胞がんに対する抗がん剤の一つとしてソラフェニブがある。これは腫瘍細胞増殖と腫瘍血管新生を抑制する分子標的治療薬である。しかし、心不全や心筋虚血などの心毒性が問題となっている。

本論文では、ソラフェニブによる心毒性の分子機構を解明することを目的とした。まず初めにソラフェニブによる心毒性を、ゼブラフィッシュの心室の収縮期拡張期の長径短径を記録することで解析した。ソラフェニブは、ゼブラフィッシュにおいて初期の心不全の段階で心室の長径に影響を及ぼした。またソラフェニブ投与によってヒト心筋細胞とゼブラフィッシュの両方で ROS (活性酸素) 産生が上昇することが観察された。ソラフェニブによるこれらの心毒性の原因遺伝子を、マイクロアレイなどで解析したところ、stc1 (stanniocalcin 1) 遺伝子の発現が低下し、最も有力な原因候補遺伝子であることが予測された。stc1 の発現量は qPCR 解析でもヒト心筋細胞およびゼブラフィッシュともにソラフェニブ投与により低下した。また、ROS の産生における stc1 の役割をヒト心筋細胞およびゼブラフィッシュで調べたところ、stc1 のノックダウンで ROS は上昇し、stc1mRNA 補充で ROS 産生が抑制された。さらに、stc1 の心機能における役割をゼブラフィッシュで解析したところ、stc1 のノックダウンでソラフェニブの場合と同様に心室の長径が減少し、stc1mRNA 補充により回復した。

以上より、本研究によりソラフェニブにおける心毒性の原因が stc1 遺伝子の発現低下に伴う ROS の上昇にあることが明らかになった。ソラフェニブによる心毒性は STC1 遺伝子発現誘導により予防できる可能性があり、新たな治療法と

して期待できることから、学術上極めて有益であると考え、学位論文として価値あるものと認めた。

Toxicological Sciences

Received: July 15, 2014

Accepted: October 25, 2014

著者名

Miko Kawabata, Noriko Umemoto, Yasuhito Shimada, Yuhei Nishimura,
Beibei zhang, Junya Kuroyanagi, Masayuki Miyabe, Toshio Tanaka