京都大学	博士（医学）	氏　名	森　友彦
論文題目	Effect of the XIAP inhibitor Embelin on TRAIL-induced apoptosis of pancreatic cancer cells (膵癌細胞の TRAIL 感受性における XIAP 阻害剤 Embelin の効果について)		

（論文内容の要旨）

膵癌は、消化器癌のなかでもっとも予後の悪い悪性腫瘍である。膵癌患者の多くは切除不能であることがおおく、化学療法や放射線療法といった非手術療法の選択を余儀なくされる。一方このような治療に対する感受性は非常に低く、膵癌治療が困難である一つの大きな理由となっている。膵癌患者の予後を改善するためには、膵癌の治療抵抗性機序を解明し、それを克服する新しい治療法の開発が必要である。

TNF ファミリーの一つである TRAIL は癌細胞特異的にアポトーシスを誘導するとされており、癌治療への応用が期待されている。本研究では膵癌細胞において TRAIL 抵抗性機序を検討するとともに、TRAIL 抵抗性因子である FLIP、XIAP を標的とし TRAIL 感受性を制御することにより TRAIL を軸とした新しい治療法の開発を試みた。

膵癌株細胞には TRAIL に強い感受性があるものと、強い抵抗性を示すものが存在する。TRAIL 抵抗性細胞は FLIP の強い発現をみとめ、また蛋白合成阻害剤である Cycloheximide を投与することにより TRAIL 感受性が有意に増強され、同時にアポトーシス抑制因子である FLIP と XIAP の発現が低下した。このことから FLIP と XIAP が膵癌細胞の TRAIL 抵抗性において重要な役割を持つことが示唆された。

XIAP 活性を阻害するために IAP 阻害分子 Smac の活性部位である N 末端 4 アミノ酸残基を含む Smac ペプチドを作製し、これを膵癌細胞に導入したところ、多くの膵癌細胞において TRAIL 感受性増強効果が得られた。一方 FLIP をもっとも強く発現する TRAIL 抵抗性細胞 AsPC-1 においては、Smac ペプチドの効果は認められなかった。AsPC-1 に FLIP antisense PMO を導入し、FLIP の発現を抑制したところ、TRAIL 感受性の増強を認めた。その効果は限られていたため、FLIP antisense PMO と同時に Smac ペプチドを同時に投与したところ、さらに強い TRAIL 感受性の増強を認めた。次に薬用植物ヤブコウジの成分であり、Smac ペプチドと同様に XIAP 阻害能を有する Embelin の効果についても検討したところ、Smac ペプチドと同様、FLIP antisense PMO との同時投与によって、TRAIL 感受性を増強した。

この研究の結果、FLIP と XIAP を阻害することにより、膵癌細胞の TRAIL 抵抗性を制御しえることが明らかになった。FLIP antisense と低分子 XIAP 阻害剤 Embelin の同時投与が効果的であった。この結果は、膵癌に対する TRAIL を軸とした新しい治療法の開発に有益な情報となり得る。また、Embelin は臨床応用可能な低分子 XIAP 阻害剤の開発においてリード化合物になると考えられる

（論文審査の結果の要旨）

膵癌患者の予後を改善するためには、膵癌の治療抵抗性の機序を解明し、それを克服する新しい治療法の開発が必要である。TRAILは癌細胞特異的にアポトーシスを誘導することが知られており、癌治療への応用が期待されている。本研究では、膵癌細胞におけるTRAIL抵抗性機序の解明とTRAILを軸とした新しい治療法の開発が試みられた。

TRAIL抵抗性膵癌細胞株にCycloheximideを投与することによりTRAIL感受性が有意に増強され、同時にFLIPとXIAPの発現が低下した。Smacペプチドを膵癌細胞に導入し、XIAP活性を阻害することにより、多くの膵癌細胞においてTRAIL感受性増強効果が得られた。

FLIPを強く発現するAsPC-1細胞株にFLIP　antisense　PMOを導入したところ、TRAIL感受性の増強をみとめ、さらにSmacペプチドを同時に投与したところ、さらに強いTRAIL感受性増強を認めた。XIAP阻害能を有するEmbelinの効果についても検討したが、FLIP　antisense　PMOとの同時投与によって、TRAIL感受性は増強した。これらの結果、FLIPとXIAPを阻害することにより、膵癌細胞のTRAIL抵抗性を制御しえることが明らかになった。

以上の研究は膵癌細胞のTRAIL抵抗性機序を解明し、膵癌治療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成21年3月9日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　　　年　　月　　日　以降