

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 稲葉 可奈子

本研究は子宮体癌、卵巣粘液性腺癌における分子標的薬の有効性を明らかにするため、子宮体癌細胞株、卵巣粘液性腺癌細胞株に対して、PI3K/mTOR 阻害剤 (SAR245409) と MEK 阻害剤 (pimasertib) の併用療法の効果を検証したものであり、下記の結果を得ている。

1. 子宮体癌細胞株における SAR245409 と pimasertib の併用療法の抗腫瘍効果

子宮体癌細胞株 12 株において、両薬剤併用下での CI (combination index, $CI < 1.0$; 相乗効果あり) を算出したところ、pimasertib 感受性の 6 株全てにおいて、pimasertib 30nM との併用での CI は 0.46 以下 (相乗効果あり) であった。SAR245409 と併用するにあたっては pimasertib 30nM が最も相乗効果が高かった。一方、pimasertib 抵抗性の 6 株においては相乗効果を認めなかった。SAR245409 1 μ M と pimasertib 30nM の併用療法下で細胞周期解析を行ったところ、pimasertib 感受性株においては併用療法により有意な S 期の減少と G1 期の増加を認めた。Sub-G1 期は単剤、併用いずれにおいても増加せず、子宮体癌細胞株における両薬剤の併用療法の相乗効果は主に細胞増殖抑制的な作用であると示唆された。

2. 卵巣粘液性腺癌細胞株における SAR245409 と pimasertib の併用療法の抗腫瘍効果

卵巣粘液性腺癌細胞株 6 株において、pimasertib 30nM と SAR245409 との併用療法の CI を算出したところ、6 細胞株における CI は 0.03-0.50 であり、KRAS や PIK3CA の変異にかかわらず、OMC 細胞株全般において相乗効果があることが示された。SAR245409 1 μ M と pimasertib 30nM の併用下で細胞周期解析を行ったところ、S 期は著明に減少し、sub-G1 期は増加した。Annexin V アッセイによりアポトーシス誘導能を検証したところ、併用療法によりアポトーシスが有意に誘導され、卵巣粘液性腺癌細胞株における両薬剤の併用効果は cytotoxic であることが示唆された。

3. FRET イメージング法による細胞増殖、細胞死における S6K, ERK 活性の役割の検討

FRET イメージング法を用いて、MCAS, OAW42 において S6K 活性、ERK 活性がどの程度細胞増殖や細胞死に関与しているか検証した。両細胞株において、ERK は活性度依存的に細胞増殖や細胞生存を促進していたが、一方、S6K 活性は細胞増殖と細胞生存において作用の仕方が異なり、細胞株による差も存在する結果を示した。細胞増殖に対しては一定の活性度 (閾値) を下回った場合に細胞増殖抑制効果が強く誘導されていた。細胞死との関連については、MCAS においては S6K 活性度は細胞死には寄与しておらず、細胞死は ERK 活性度の低下とのみ相関し

ていた。一方で、OAW42においてはS6K活性は、ERK活性と同様に濃度依存的に細胞死と関連していた。以上のように、OMC株においては、細胞増殖抑制作用、殺細胞作用の両者において、PI3K/mTOR阻害剤、MEK阻害剤のもたらす効果は細胞株ごとに異なることが定量的に示された。

以上、本論文は、PI3K/mTOR阻害剤と低濃度のMEK阻害剤の併用療法が、多数の子宮体癌・卵巣粘液性腺癌細胞株において、相乗的に細胞増殖を抑制することを明らかにした。本研究は、これまで解明が困難であった、併用療法における分子活性と抗腫瘍効果の相関を、FRETイメージング法を用いることにより明らかとし、より合理的な分子標的薬併用療法を構築していくことに重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。