

論文審査の結果の要旨

Significance of osteopontin in the sensitivity of malignant pleural mesothelioma to pemetrexed

悪性胸膜中皮腫におけるペメトレキセド感受性因子としてのオステオポンチンの役割

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器感染腫瘍内科学分野

大学院生 武内 進

INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 掲載予定

悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対する薬物療法の効果は限定的であり、その薬剤感受性因子を同定し、効率的な治療を行なうことが望まれている。本研究において、MPM の標準治療であるペメトレキセド (PEM) の感受性関連因子の同定とその機序の解明が試みられた。

6つのMPM細胞株(H28, H2452, H2052, 211H, MES01, MES04)のPEM感受性をMTS-assay法で評価し、感受性群(3細胞株)と耐性群(3細胞株)に分類、Affimetrix HG-U133A Gene Chipsにより両群で発現差のある遺伝子をスクリーニングし、検証後、pathway解析を行った。その結果、12の遺伝子が感受性と関連していた。その中で、*SPP1/Osteopontin (OPN)*は感受性群で過剰発現し、siRNAを用いてknockdownするとPEM感受性が低下し、lenti-virusを用いて強制発現させると浸潤能が高まり、p-AKTが高発現した。*SPP1* knockdownにより、p-AKTおよびAKTの発現は、感受性株で低下したが、耐性株では変化はなかった。PEM処理でも同様であった。*SPP1/OPN*が高発現している感受性株において、PEMまたはsiSPP1とPI3K阻害薬(wortmannin)を同時に処理すると、細胞増殖の著しい抑制を認めた。対照的に、耐性株ではwortmanninは細胞増殖を抑制したが、siSPP1との相乗効果は観察されなかった。これらの結果は、SPP1/OPNがAKTの活性化を通じてPEM感受性に関与することを示唆した。患者組織標本でのOPN免疫染色結果でもPEM感受性との相関が認められた。以上より、SPP1/OPNがAKT活性化を通じて、MPMの増殖に直接的な働きを有していることが示唆された。また、耐性株では、*SPP1*の発現が低下しているために、PI3K経路を通じたAKT活性化により抵抗性を獲得している可能性が考えられた。

第二次審査では、感受性関連因子の単離方法、臨床的意義、臨床検体免疫染色の状況、発現量と感受性の詳細な関係などについて質疑があり十分な知識をもとに的確な回答を得た。

本研究の結果は、MPMにおけるPEMの感受性予測マーカーとしてSPP1/OPNを提唱するものであり、この疾患の治療の効率化をもたらす可能性を示唆した価値ある論文と考えられる。以上より、本論文は学位(医学博士)論文として十分に価値あるものと認定した。