

学位論文審査の結果の要旨

平成 30 年 5 月 21 日

審査委員	主査	今井田 克己		
	副主査	横見 裕保		
	副主査	辻 晃仁		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
	学籍番号	08D746	氏名	まるおか たかゆき 丸岡 敬幸
論文題目	Lemongrass essential oil and citral inhibit Src/Stat3 activity and suppress the proliferation/survival of small-cell lung cancer cells, alone or in combination with chemotherapeutic agents			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 不合格 (該当するものを○で囲むこと)			
<p>レモングラス エッセンシャルオイル(LG-E0)は、種々の腫瘍細胞に対する増殖抑制効果を有することが報告されている。そこで、以下の諸点について検討した。</p> <p>(1) LG-E0とその主成分であるcitralの、小細胞肺癌(SCLC)のcell lineの増殖/生存に及ぼす効果について検討した。</p> <p>(2) SCLCに過剰に発現している癌原遺伝子産物Srcと、Srcにより活性化される転写因子Stat3に対する、LG-E0及びcitralの活性化抑制効果について検討した。</p> <p>(3) LG-E0及びcitralのSrc/Stat3の活性化抑制効果をconfirmするために、SCLC cell lineに wild-type src gene (wt-src)を遺伝子導入し、Srcを過剰発現させ、LG-E0及びcitralの効果に対する影響を解析した。また、現在SCLCに使用されている4種の抗癌剤の抗腫瘍効果効果に対するwt-srcの遺伝子導入による影響も検討した。</p> <p>(4) wt-srcを遺伝子導入したcell line, 及び抗癌剤に相対的に抵抗性を示すcell lineに対する citralと4種の抗癌剤との併用効果を検討した。</p> <p>材料と方法：ヒトの4種のSCLC cell line (LU134AM, LU135, LU165, MN1112)を研究に用いた。抗癌剤として、シスプラチン(CDDP), エトポシド(VP-16), アムルピシン(AMR), イリノテカンの活性代謝産物(SN38)を使用した。細胞の増殖/生存及び、IC50の解析には、WST-1 assayを用いた。蛋白の分析は、免疫沈降法とWestern blot法で行った。また、wt-src cDNAを組み換えた真核細胞発現ベクターをLU135 cellに、electroporation法により遺伝子導入した。apoptosis解析は、抗single-stranded DNA IgM抗体を用いた間接蛍光抗体法によるflow cytometryにて</p>				

行った。各抗癌剤とcitralとの併用効果の検討には、WST-1 assayを行い、Bliss independence analysisにより解析した。

結果：LG-E0及びcitralは、4種のcell lineの増殖/生存をdose-dependentに抑制し、Src及びStat3の活性化に必須のチロシン残基のリン酸化を抑制した。また、抗apoptosis因子Bcl-xL, Mcl-1の発現を抑制した。wt-srcを遺伝子導入した LU135 cellでは、LG-E0及びcitralによるSrc/Stat3の活性抑制作用は減弱され、増殖/生存抑制効果も有意に減弱していた。また、LG-E0及びcitralのapoptosis誘導作用も減弱していた。さらに、4種の抗癌剤に対する抵抗性も有意に増大していた。LG-E0及びcitralに対して相対的に抵抗性の2種のcell line(LU165, MN112)は、他の2種のcell lineに比し、4種の抗癌剤に対しても有意に抵抗性を示した。この2種の相対的に抵抗性のcell lineとwt-src遺伝子導入LU135 cellに対して、citralと4種の抗癌剤との併用効果は、Bliss independence analysisによる評価では、少なくとも相加効果以上であった。

本研究に関する学位論文審査委員会は、平成30年5月9日に行われた。

本研究は、LG-E0とその主成分であるcitralに関して、SCLCの4種の細胞株の増殖/生存を抑制することを指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、転写因子Stat3への作用を明らかにした点及びcitralと抗癌剤との併用療法の可能性を示した点で意義があり、委員会の合議により、博士(医学)の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては、

- ① なぜレモングラスとcitralに着目したか。
- ② citralの細胞毒性と正常細胞への影響については、どうであるか。
- ③ citralの代謝経路とCYPとの関連性は、どのように考えるか。
- ④ Stat3阻害剤が最近話題だが、どのような投与方法が考えられるか。
- ⑤ 非小細胞肺癌の細胞株への効果は、どうであったか。
- ⑥ 併用療法をする場合、ファーストラインからの投与が良いか。
- ⑦ 最後にプレゼンテーションの仕方についての指導があった。

などについて質問が行われた。申請者はいずれも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	International journal of oncology 第52巻, 第5号		
(公表予定) 掲載年月	2018年3月	出版社(等)名	Spandidos Publication Ltd

(備考) 要旨は、1,500字以内にまとめてください。