

Activation of ERK1/2 Causes Pazopanib Resistance via Downregulation of DUSP6 in Synovial Sarcoma Cells

横山, 信彦

<https://doi.org/10.15017/1866260>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：

権利関係：© The Author(s) 2017. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.



(別紙様式2)

氏 名	横山 信彦			
論 文 名	Activation of ERK1/2 Causes Pazopanib Resistance via Downregulation of <i>DUSP6</i> in Synovial Sarcoma Cells			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	小田 義直
	副 査	九州大学	教授	中村 雅史
	副 査	九州大学	教授	加藤 聖子

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

滑膜肉腫は高悪性度の間葉系悪性腫瘍であり、集学的治療を行うにも関わらず生命予後は比較的不良である。マルチキナーゼ阻害薬であるパゾパニブが進行性の滑膜肉腫症例に対してしばしば投与されるが、ほとんどの症例においては最終的にパゾパニブへの耐性が生じる。申請者らは滑膜肉腫におけるパゾパニブへの獲得耐性メカニズムを検討した。

滑膜肉腫細胞株であるSY0-1、HS-SY-IIを用い、パゾパニブの濃度を漸増し、パゾパニブ耐性株を樹立した。パゾパニブ耐性株はERK1/2のリン酸化が亢進し、細胞周期回転と増殖の亢進を認め、またin vitro、in vivoの両者においてMEK1/2阻害薬であるトラメチニブに対する感受性が親株よりも高かった。さらに、少量のトラメチニブを加えることで、パゾパニブ耐性は部分的に減弱した。耐性株では、dual specificity phosphatase 6 (DUSP6)の発現が抑制されていた。親株のHS-SY-IIにおいてDUSP6の発現を阻害すると、細胞増殖の亢進とパゾパニブ耐性が生じ、パゾパニブの獲得耐性が部分的に再現された。以上より滑膜肉腫におけるパゾパニブ獲得耐性にはDUSP6の発現抑制を介したERK1/2の活性化が関与していた。従ってパゾパニブとMEK阻害薬の併用は滑膜肉腫においてパゾパニブ耐性を克服する有望な治療戦略となりうると考えられた。

以上の結果はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。