

CTDSP1 inhibitor rabeprazole regulates DNA-PKcs dependent topoisomerase I degradation and irinotecan drug resistance in colorectal cancer

松岡, 弘也

<https://hdl.handle.net/2324/4475026>

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) 2020 Matsuoka et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License

(別紙様式2)

氏名	松岡 弘也
論文名	CTDSP1 inhibitor rabeprazole regulates DNA-PKcs dependent topoisomerase I degradation and irinotecan drug resistance in colorectal cancer
論文調査委員	主査 九州大学 教授 康 東天 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

イリノテカンとはTopoisomerase I (topo I) を特異的に標的とする抗癌剤であり、様々な固形癌の治療に用いられる。イリノテカン耐性のメカニズムの一つとして、イリノテカンに反応しDNA-PKcsがTopo I をリン酸化し、その分解を亢進させるメカニズムの存在が提唱されている。脱リン酸化酵素であるCTDSP1がDNA-PKcsを負に制御している因子であることを示唆する結果が申請者と同じグループから得られており、そのCTDSP1はproton pump inhibitor (PPI)であるラベプラゾールにより活性が阻害されると報告されている。本研究は、これらを踏まえて、CTDSP1活性に対するラベプラゾールの効果と、大腸癌のイリノテカン治療に対するラベプラゾールの影響を評価することを目的としたものである。

培養細胞でCTDSP1の発現のsilencing、overexpressionを行い、CTDSP1がTopo I 分解を抑制しイリノテカン感受性に寄与する可能性を示した。また、ラベプラゾール投与下で、細胞のTopo I 分解の増加やイリノテカン感受性低下が観察された。九州大学病院でイリノテカンによる治療を受けた大腸癌患者の後ろ向き解析は例数の不足のため統計上の有意差は得られなかったが、ラベプラゾール投与群では奏効率が低い傾向が見られた。これらの細胞レベルの実験データとプレリミナリーではあるが臨床観察データに基づき、ラベプラゾールがイリノテカン感受性を促進するCTDSP1を抑制することで、イリノテカン耐性を増悪させる機序の存在が示唆された。

これらの結果は、イリノテカンの治療効果を高めるためには、ラベプラゾールは治療を受ける患者にとって適したPPIではない可能性があることを示している。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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立場から種々の質問を行ったが、おおむね適切な回答を得た。

また、本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって主査副査3人の調査委員の合議の結果、試験は合格とした。