

Inhibition of IGF-1 receptor enhances eribulin-induced DNA damage in colorectal cancer

吉弘, 知恭

<https://hdl.handle.net/2324/7363621>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : © 2022 The Authors. Cancer Science published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association.



(別紙様式2)

氏 名	吉 弘 知 恭
論 文 名	Inhibition of IGF-1 receptor enhances eribulin-induced DNA damage in colorectal cancer (インスリン様成長因子1受容体阻害は大腸癌においてエリブリンによるDNA損傷を増強する)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 岡本 勇 副 査 九州大学 教授 中島 康晴 副 査 九州大学 教授 小田 義直

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

タキサン系薬剤などの微小管阻害薬は幅広い癌腫に感受性を示すが、大腸癌に対する効果は限定的である。BRAF変異陽性の大腸癌が微小管阻害薬に感受性を示すことが基礎研究で報告され、ビノレルビンおよびエリブリンの効果を検討する第Ⅱ相試験が行われたがいずれも有効性を示すことはできなかった。本研究ではヒト大腸癌細胞株を用いて微小管阻害薬エリブリンの抵抗性メカニズムを解明した。エリブリン抵抗性株ではエリブリン曝露によりインスリン様成長因子1受容体(IGF-1R)のリン酸化が亢進し、受容体が核内へ移行した。IGF-1R阻害剤(リンシチニブ、NVP-AEW541)および受容体の核内移行を阻害する薬剤(クロルプロマジン、インポータゾール)をエリブリンと併用することでDNA損傷によって引き起こされるG2-M期での細胞周期停止と引き続く細胞死が誘導されることを示した。さらに抵抗性株では併用療法によるDNA損傷は活性酸素種によってもたらされる一方でエリブリン感受性の大腸癌細胞株では抗腫瘍効果にDNA損傷が関与しないことを明らかにした。免疫不全マウスにヒト大腸癌細胞株を移植し構築した腫瘍移植マウスモデルを用いてエリブリンとIGF-1R阻害剤の併用効果を検討したところ、併用群で有意に腫瘍増殖の抑制を認めた。以上の結果より大腸癌において、微小管阻害薬エリブリンはIGF-1Rシグナル阻害薬との併用でDNA損傷を介した細胞死誘導という微小管阻害薬単独とは異なるメカニズムで抗腫瘍効果を発揮し抵抗性を解除すると考えられた。

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質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。