

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

宮尾 武士 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 **YM155 Reverses Cabazitaxel Resistance in Castration-resistant Prostate Cancer by Reducing Survivin Expression**

（カバジタキセル耐性前立腺癌においてYM155によるサバイビン抑制は、カバジタキセルの抗腫瘍効果を回復させる）

ANTICANCER RESEARCH. in press

TAKESHI MIYAO, HIDEKAZU KOIKE, YOSHITAKA SEKINE, AKIRA OHTSU, DAISUKE OKA,

KAZUHIRO SUZUKI

論文の要旨及び判定理由

本研究の目的は、カバジタキセル(CBZ)耐性前立腺癌（22Rv1-CR）において、survivin阻害剤であるYM155の有効性を検討することである。

CBZは去勢抵抗性前立腺癌症例に用いられるが、完治することは難しく、最終的に治療抵抗性となるため、新たな治療法が必要と考える。

survivinはアポトーシスを抑制する蛋白質の一つで、癌細胞の生存と細胞分裂に関与しており、survivinの機能が抑制されると、癌細胞のアポトーシスが誘導される。YM155は、survivinのpromoterに直接結合することによってsurvivinの活性化を抑制する。

先ずCBZ耐性前立腺癌（22Rv1-CR）を作成した。22Rv1-CRでは、survivin mRNA発現レベルが、親細胞である22Rv1よりも有意に高かった。in vitroでは、YM155は用量依存的にsurvivin mRNA発現を有意に阻害した。YM155単独では抗腫瘍効果は限定的であったが、CBZにYM155を併用すると、22Rv1-CRに対する抗腫瘍効果が認められるようになった。

in vivoでは、ヌードマウスに22Rv1-CR細胞を皮下移植し、CBZまたはYM155またはPBSを腹腔内投与し、腫瘍体積、survivin mRNA発現、および組織免疫染色について分析した。この結果、単独投与では腫瘍増殖は抑制されなかったが、YM155とCBZとの併用療法で腫瘍増殖が有意に抑制された。腫瘍組織からmRNAを抽出したところ、併用療法においてsurvivin遺伝子発現を有意に低下させ、免疫組織学的評価においても併用療法で免疫染色程度が減弱されていた。

結論として、YM155によるsurvivin抑制が、CBZの抗腫瘍効果を有意に高めることを示した。この結果は前立腺癌に対する新たな治療に貢献できる可能性を示唆した点で意義深いと考えられ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

令和2年8月18日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 生体構造学分野担任	松崎 利行 印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 産科婦人科学分野担任	岩瀬 明 印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 臨床薬理学分野担任	山本 康次郎 印

参考論文

なし

（様式6， 2頁目）

最終試験の結果の要旨

- ・ 癌細胞におけるSurvivinの発現と意義について
- ・ 去勢抵抗性前立腺癌の薬物治療の問題点について

試問し満足すべき解答を得た。

令和2年8月18日

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

泌尿器科学分野担任

鈴木 和 浩

印

群馬大学教授（医学系研究科）

生体構造学分野担任

松 崎 利 行

印

試験科目

主専攻分野 泌尿器科学 A

副専攻分野 生体構造学 A