




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 235 号	氏 名	井上 貴久
審査委員	主 査	佐藤 陽一	
	副 査	土屋 浩一郎	
	副 査	藤野 裕道	

学位論文題目

CA9 と PRELID2 はバイオインフォマティクス解析により抽出された低酸素応答性膵がん治療標的である

審査結果の要旨

膵臓がんは診断時に手術が困難な StageIVで見つかる割合は約7割を占め、5年相対生存率は10%未満と低く、その原因として腫瘍内低酸素環境ががん治療抵抗性発現やがん悪性化に関与することが考えられている。そこで本研究では、The Cancer Genome Atlas(TCGA)がんゲノムビッグデータと Gene Expression Omnibus(GEO)トランスクリプトームデータとを統合解析することによる治療標的候補遺伝子の探索と、培養細胞を用いた検証を行った。まず、膵がんの TCGA dataset の解析により中央値よりも高発現群にて生命予後が低下する遺伝子と、GEO に収載されている膵がん細胞において低酸素で発現誘導される遺伝子とに共通する遺伝子を抽出した結果、107 遺伝子を決定した。次いでこれら遺伝子について TCGA 解析結果により通常組織よりもがん組織において発現が有意に高い12 遺伝子を抽出した。実際に膵がん由来細胞株 MIA PaCa-2 に低酸素刺激を行うと、その12 遺伝子のうちの5 遺伝子において mRNA の発現上昇が認められ、特に CA9 と PRELID2 については2 倍以上の上昇を認めた。そこで、これらの遺伝子が治療標的になるか否かを検討するため、低酸素培養下 MIAPaCa-2 細胞に CA9 阻害剤である U-104 を加えたところ強力な細胞増殖抑制作用を示し、また、同細胞に siRNA を用いて PRELID2 をノックダウンしたところ低酸素刺激下において細胞増殖の抑制が認められ、その効果は CA9 をノックダウンした効果よりも強力であった。以上の結果により、井上貴久氏の博士論文はバイオインフォマティクス解析と培養細胞実験を組み合わせることにより、膵臓がんへの新たながん治療薬の標的分子を見出す手法を実証し、CA9 や PRELID2 が膵臓がんの治療標的となることを示したもので、大学院薬学研究科において博士の学位を授与するに値するものと判定された。