

甲 第 号

大西 健太 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	小林 浩
論文審査担当者	委員	教授	國安 弘基
	委員(指導教員)	教授	藤本 清秀

主論文

γ -Klotho is correlated with resistance to docetaxel in castration-resistant prostate cancer

去勢抵抗性前立腺癌における Klotho γ のドセタキセル抵抗性との関連と新規治療としての可能性

Kenta Onishi, Makito Miyake, Shunta Hori, Sayuri Onishi, Kota Iida, Yosuke Morizawa, Yoshihiro Tatsumi, Yasushi Nakai, Nobumichi Tanaka, Kiyohide Fujimoto.
Oncology Letters 2020; 19: 2306-2316.

論文審査の要旨

Klotho (KL) は老化抑制遺伝子として発見され、線維芽細胞増殖因子 (FGFR)シグナルの co-factor として作用するが、KL ファミリーのうち KL γ に関して悪性腫瘍との関連についてはほとんど検討されていない。今回、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC)における KL γ の生物学的役割と臨床的意義について検討した。臨床検体を用いた免疫染色により、KL γ 高発現は全生存率が有意に短く、独立した予後不良因子であった。また、KL γ 発現レベルはドセタキセル (DTX)治療を実施した症例の予後因子でもあった。動物実験により DTX+KL γ siRNA 群はそれぞれ単独治療群と比べ皮下腫瘍モデルにおける治療後の腫瘍重量が最も低いことを証明したことから、KL γ 阻害を標的とする治療により CRPC の DTX 感受性が上昇し、治療成績の改善が期待される結果が得られた。

公聴会では前立腺癌における FGFR 依存性の機序、KL γ 発現がどのような機序で予後に影響を及ぼすのか、KL γ 発現に対する治療の影響、DXT 耐性の誘導機序、KL γ の各種治療における治療効果予測因子としての有用性の評価法、KL γ や FGFR をターゲットにした時の将来の分子標的治療の可能性に関する質疑に対して適切に回答された。本研究は KL γ をターゲットにした CRPC の治療への応用の可能性を示唆しており、審査委員全員が学位に値する有意義な研究であると評価した。

参 考 論 文

1. Dual benefit of supplementary oral 5-aminolevulinic acid to pelvic radiotherapy in a syngenic prostate cancer model.
Miyake M, Tanaka N, Hori S, Ohnishi S, Takahashi H, Fujii T, Owari T, Ohnishi K, Iida K, Morizawa Y, Gotoh D, Itami Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Fujimoto K.
Prostate. 2019 Mar;79(4):340-351.
2. Changes in lower urinary tract symptoms after iodine-125 brachytherapy for prostate cancer.
Onishi K, Tanaka N, Miyake M, Nakai Y, Anai S, Torimoto K, Yamaki K, Asakawa I, Hasegawa M, Fujii T, Konishi N, Fujimoto K.
Clin Transl Radiat Oncol. 2018 Nov 17;14:51-58.
3. Gamma-Klotho exhibits multiple roles in tumor growth of human bladder cancer.
Hori S, Miyake M, Tatsumi Y, Morizawa Y, Nakai Y, Onishi S, Onishi K, Iida K, Gotoh D, Tanaka N, Fujimoto K.
Oncotarget. 2018 Apr 13;9(28):19508-19524. .

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに泌尿器病態機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年3月5日

学位審査委員長

女性生殖器病態制御医学

教授 小林 浩

学位審査委員

分子腫瘍病態学

教授 國安 弘基

学位審査委員(指導教員)

泌尿器病態機能制御医学

教授 藤本 清秀