

氏名	浦野真一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5401 号
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Iron depletion enhances the effect of sorafenib in hepatocarcinoma (除鉄は肝臓癌に対するソラフェニブの抗腫瘍効果を増強する)
--------	---

論文審査委員	教授 加藤宣之 教授 千堂年昭 准教授 高木章乃夫
--------	---------------------------

### 学位論文内容の要旨

肝臓癌は予後不良な疾患であることは広く知られている。ソラフェニブは肝臓癌治療に用いられている分子標的薬であるが臨床におけるその効果は十分ではなく、新規の治療戦略が望まれている。鉄過剰が慢性肝炎の進行と肝細胞癌の発生リスク増加に関与していることは知られている。我々は除鉄による抗腫瘍効果とその中で代償的に生じる血管新生について明らかにし、除鉄と血管新生阻害薬を併用することで高い抗腫瘍効果が認められる事を動物モデルにて報告した。

本研究では、肝臓癌において血管新生阻害作用を持つ分子標的薬であるソラフェニブと除鉄を併用する事で抗腫瘍効果が増強されるとの仮説をたて検討を行った。我々は肝臓癌患者における血清鉄関連マーカーとソラフェニブの効果との関係について検討をおこなった結果総鉄結合が高くフェリチンが低い群にて全生存期間が有意に延長していた。この結果は体内貯蔵鉄が少ない患者では肝臓癌に対するソラフェニブの抗血管新生作用が高められた可能性を示すものであった。また、ヒト肝癌細胞株 HepG2, HLE を用いソラフェニブと鉄キレート剤であるデフェラシロクスの抗腫瘍効果について検討をおこなった。HepG2, HLE に対してソラフェニブとデフェラシロクスは濃度依存性に抗腫瘍効果を示し、併用することで相乗的な抗腫瘍効果を示した。ELISA での検討にてデフェラシロクスは、培養上清中への血管内皮増殖因子 (VEGF) の分泌増加による代償的血管新生を誘導することが確認された。in vivo でもソラフェニブとデフェラシロクス併用群ではソラフェニブ単独群と比較してアポトーシスを強く誘導する結果を認めた。

これらの結果は肝臓癌においてソラフェニブとデフェラシロクスとの併用療法が新規の化学療法となりうることを示している。

### 論文審査結果の要旨

本研究では、血管新生阻害作用を持ち分子標的薬であるソラフェニブと鉄キレート剤の併用で肝臓癌における抗腫瘍効果が増強されるはずという仮説の検証を行った。まず、肝臓癌患者における血清鉄関連マーカーとソラフェニブの効果との関係について検討した。その結果、体内貯蔵鉄が少ないこととソラフェニブによる抗腫瘍効果に相関が認められることが分かった。そこで、ヒト肝癌細胞株の HepG2 と HLE を用いて、ソラフェニブと鉄キレート剤であるデフェラシロクスとの併用による抗増殖効果やアポトーシス誘導効果を調べた。その結果、両薬剤の併用により濃度依存的に抗増殖効果やアポトーシス誘導効果が相乗的に増強されることが分かった。In vivo 皮下腫瘍マウスモデルにおいてもソラフェニブ単独投与群と比較して両薬剤を併用するとアポトーシスが強く誘導されることが分かった。本研究により肝臓癌においてソラフェニブとデフェラシロクスとの併用療法が新規の化学療法となり得ることが示された点において価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。