

甲 第 号

西口由希子 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	和中明生
論文審査担当者	委員	教授	藤本清秀
	委員(指導教員)	教授	國安弘基

主論文

Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity in gastric cancer.

胃癌におけるクローディン4 標的化によるシスプラチン化学療法感受性の向上

Yukiko Nishiguchi, Rina Fujiwara-Tani, Takamitsu Sasaki, Yi Luo, Hitoshi Ohmori,
Shingo Kishi, Shiori Mori, Kei Goto, Wataru Yasui, Masayuki Sho, Hiroki Kuniyasu.
Oncotarget. 2019 Mar 15;10(22):2189-2202.

論文審査の要旨

Claudin-4 は上皮細胞間の **tight junction** を形成する主要なタンパクのひとつであり、大腸癌や膀胱癌においてその発現強度は悪性度に相関していることが知られている。また **tight junction** 機能と抗癌剤の作用の間にも関連があることが知られている。申請者は、胃癌における claudin-4 の機能及び抗癌剤作用への影響に焦点を絞り、同蛋白の細胞外ドメインに対する特異的抗体(4D3)を作製し *in vitro*, *in vivo* モデルに適用した。ヒト胃癌細胞株 MKN74、TMK-1 に対してはシスプラチン単独処理よりも 4D3 抗体処理を併用することで細胞内シスプラチン濃度は増加し、抗腫瘍効果の増強が認められた。ヌードマウス皮下腫瘍モデルでも 4D3 抗体とシスプラチンの併用により、腫瘍増殖は抑制され、腫瘍の壊死やアポトーシスが促進されていた。これらの結果は、4D3 抗体が胃癌の **tight junction** のバリア機能を障害することにより化学療法の治療効果を増強することを示している。一部の未分化型胃癌では、非 **tight junction** 型の claudin-4 が **integrin** と結合し幹細胞性を促進する可能性も申請者は示唆した。臨床応用を見据えた本研究では単にシスプラチンの作用増強だけではなく、非 **tight junction** 型の claudin-4 もターゲットとして癌幹細胞の抑制も図ることができる抗体治療として将来性に富むものと評価した。抗体を生体内投与した場合の副反応やターゲット外分布についての検討も申請者は行っており、胃癌の分子標的治療に新たな可能性を示すものとして医学博士の学位に値する研究と高く評価する。

参 考 論 文

1. Anti-claudin-4 extracellular domain antibody enhances the antitumoral effects of chemotherapeutic and antibody drugs in colorectal cancer.
Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Goto K, Kawahara I, Nishiguchi Y, Kishi S, Mori S, Ohmori H, Kondoh M, Kuniyasu H.
Oncotarget. 2018 Dec 21;9(100):37367-37378.
2. Significance of intranuclear angiotensin-II type 2 receptor in oral squamous cell carcinoma.
Matsushima-Otsuka S, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Ohmori H, Nakashima C, Kishi S, Nishiguchi Y, Fujii K, Luo Y, Kuniyasu H.
Oncotarget. 2018 Nov 27;9(93):36561-36574.
3. NIPA-like domain containing 1 is a novel tumor-promoting factor in oral squamous cell carcinoma.
Sasahira T, Nishiguchi Y, Kurihara-Shimomura M, Nakashima C, Kuniyasu H, Kirita T.
J Cancer Res Clin Oncol. 2018 May;144(5):875-882.
4. Fatty acids inhibit anticancer effects of 5-fluorouracil in mouse cancer cell lines.
Tanabe E, Kitayoshi M, Fujii K, Ohmori H, Luo Y, Kadochi Y, Mori S, Fujiwara R, Nishiguchi Y, Sasaki T, Kuniyasu H.
Oncol Lett. 2017 Jul;14(1):681-686.
5. Remodeling of energy metabolism by a ketone body and medium-chain fatty acid suppressed the proliferation of CT26 mouse colon cancer cells.
Kadochi Y, Mori S, Fujiwara-Tani R, Luo Y, Nishiguchi Y, Kishi S, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H.

Oncol Lett. 2017 Jul;14(1):673-680.

6. Proton pump inhibitor induced collagen expression in colonocytes is associated with collagenous colitis.

Mori S, Kadochi Y, Luo Y, Fujiwara-Tani R, Nishiguchi Y, Kishi S, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H.

World J Gastroenterol. 2017 Mar 7;23(9):1586-1593.

7. Elaidic Acid, a Trans-Fatty Acid, Enhances the Metastasis of Colorectal Cancer Cells.

Ohmori H, Fujii K, Kadochi Y, Mori S, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Kishi S, Sasaki T, Kuniyasu H.

Pathobiology. 2017;84(3):144-151.

8. Pancreatic adenocarcinoma up-regulated factor has oncogenic functions in oral squamous cell carcinoma.

Sasahira T, Kurihara M, Nishiguchi Y, Nakashima C, Kirita T, Kuniyasu H.

Histopathology. 2017 Mar;70(4):539-548.

9. NEDD 4 binding protein 2-like 1 promotes cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma.

Sasahira T, Kurihara M, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Kirita T, Kuniyasu H.

Virchows Arch. 2016 Aug;469(2):163-72.

10. A comprehensive expression analysis of the MIA gene family in malignancies: MIA gene family members are novel, useful markers of esophageal, lung, and cervical squamous cell carcinoma.

Sasahira T, Kirita T, Nishiguchi Y, Kurihara M, Nakashima C, Bosserhoff AK, Kuniyasu H.

Oncotarget. 2016 May 24;7(21):31137-52.

11. Storkhead box 2 and melanoma inhibitory activity promote oral squamous cell carcinoma progression.
Sasahira T, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Kurihara M, Kirita T, Bosserhoff AK, Kuniyasu H.
Oncotarget. 2016 May 3;7(18):26751-64.
12. Pro-chemotherapeutic effects of antibody against extracellular domain of claudin-4 in bladder cancer.
Kuwada M, Chihara Y, Luo Y, Li X, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Sasaki T, Fujii K, Ohmori H, Fujimoto K, Kondoh M, Kuniyasu H.
Cancer Lett. 2015 Dec 1;369(1):212-21.
13. Expression of MAS1 in breast cancer.
Luo Y, Tanabe E, Kitayoshi M, Nishiguchi Y, Fujiwara R, Matsushima S, Sasaki T, Sasahira T, Chihara Y, Nakae D, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H.
Cancer Sci. 2015 Sep;106(9):1240-8.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに分子腫瘍病理学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和元年6月11日

学位審査委員長

分子機能形態学

教授 和中明生

学位審査委員

泌尿器病態機能制御医学

教授 藤本清秀

学位審査委員(指導教員)

分子腫瘍病理学

教授 國安弘基