

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2591 号 氏名 古田 拓也
論文審査担当者 主査 矢野 聖二
副査 崔 吉道
山田 正仁

学位請求論文

題 名 Biological basis and clinical study of glycogen synthase kinase-3 β -targeted therapy
by drug repositioning for glioblastoma
掲載雑誌名 Oncotarget 8(14):22811-22824, 2017

筆者らは多機能キナーゼ glycogen synthase kinase (GSK) 3 β の異常活性が膠芽腫を含む悪性腫瘍の増殖・浸潤に関与し、これを阻害する治療が有効であるとの基礎実験の結果に基づきトランスレーショナルリサーチを行った。すみやかな臨床応用のために、既存薬剤を用いるドラッグリポジショニングの手法を用いて GSK3 β 標的治療開発を行った。

膠芽腫の手術標本を用いた検討では、活性化型 GSK3 β の高発現は独立した予後不良因子で、GSK3 β の活性を阻害することが膠芽腫治療として合理的であると考えられた。GSK3 β 阻害作用を有する既存薬剤のシメチジン (Cim)、リチウム (Li)、オランザピン (Ola)、バルプロ酸 (VPA) の4剤“CLOVA cocktail” (CLOVA) を膠芽腫細胞株および膠芽腫マウスモデルに投与し有効性と安全性を評価した。CLOVA が膠芽腫細胞の GSK3 β 活性を阻害することを、GSK3 β の特異的な基質である glycogen synthase (GS) のリン酸化低下により確認し各種実験を行った。*In vitro* では CLOVA は膠芽腫細胞株の浸潤・増殖を抑制した。*In vivo* では、CLOVA 投与により細胞周期活性の指標である MIB-1 標識率の低下が認められ増殖抑制効果が示された。また、CLOVA 投与群ではリン酸化 GS 陽性細胞の減少、幹細胞マーカーのひとつである nestin 陽性浸潤細胞の減少、細胞骨格の再構築に関与する活性化 Rac1 の局在変化が認められ、GSK3 β 阻害による浸潤抑制メカニズムと考えられた。CLOVA 投与群は対照群に比べて生存期間が有意に延長した。

基礎実験の成果をもとに膠芽腫に対する標準治療への CLOVA の上乘せ効果を検証する臨床試験を立案し、金沢大学附属病院臨床試験審査委員会の承認を得て施行した (UMIN Clinical Trial Registry: UMIN000005111)。再発膠芽腫7例に対して標準治療に CLOVA を併用し、標準治療のみで治療を行った対照15例と安全性と有効性を比較検討した。CLOVA+標準治療群は対照群よりも再発後生存期間が有意に延長し、副作用は忍容可能であった。

本論文の成果は即時実現可能な膠芽腫の新規治療法開発の基礎基盤となり、希少癌を含む他疾患への幅広い応用にも貢献するものであり学位授与に値する。