

犬の扁平上皮癌細胞における
増殖機構とその抑制に関する研究

(Studies on growth mechanisms and their suppression
in canine squamous cell carcinoma cells)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科
獣医学専攻博士課程平成 28 年入学

宮 本 良

(指導教授：盆子原 誠)

切除不能の犬の扁平上皮癌 (SCC) に対する有効な治療法は未だ確立しておらず、新たな内科的治療戦略の開発が必要である。これまでの研究から、犬の SCC では survivin や EGFR が過剰発現していることが示されており、これらは SCC の増殖と密接に関連していると考えられる。そこで本研究では、犬の SCC に対する分子標的薬を用いた新たな治療戦略を確立するため、まず survivin 阻害剤 YM155 と EGFR 阻害剤 afatinib および osimertinib に対する 7 種類の犬の SCC 株化細胞の感受性を評価した。次いで YM155 と afatinib に注目して、犬の SCC 株化細胞における作用機序を解析した。さらに犬の SCC 株化細胞に対する afatinib の抗腫瘍効果を *in vivo* で評価した。YM155 は HAPPY および SQ4 細胞に対して、afatinib は POCO および CSCC-R1 細胞に対して著しい増殖抑制効果を示した。一方 osimertinib では増殖抑制効果はみられなかった。YM155 感受性の HAPPY および SQ4 細胞では survivin の発現レベルが高く、YM155 は HAPPY 細胞では survivin の転写抑制により、SQ4 細胞では転写後の過程を抑制することにより survivin の発現を抑制した。これらの細胞では YM155 によりオートファジーとそれに続いて PARP 依存性アポトーシスが誘導されたが、

HAPPY 細胞では PARP 依存性アポトーシスが細胞死の主な経路であるのに対して SQ4 細胞ではこれに加えてオートファジー細胞死も生じることが示唆された。Afatinib 感受性の POCO および CSCC-R1 細胞では、既知の afatinib 標的分子の異常は認められなかった。一方、POCO 細胞を用いたリン酸化蛋白質の網羅的解析から、afatinib は主に MAPK 経路の活性化を抑制することが示された。さらに POCO 細胞移植マウスモデルを用いて afatinib の効果を解析したところ、afatinib は著しい抗腫瘍効果を示した。以上のことから、特定の犬の SCC では survivin の発現あるいは MAPK 経路のリン酸化が増殖に重要な役割を果たしていることが示唆された。YM155 あるいは afatinib はこのような犬の SCC の新たな治療戦略として有望である可能性が考えられた。