

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 520 号	学位申請者	杉田 智
審査委員	主査	古川 龍彦	学位 博士 (医学) 歯学・学術)
	副査	橋口 照人	副査 武田 泰生
	副査	堀内 正久	副査 速見 浩士

## HRAS as a potential therapeutic target of RAS inhibitor salirasib in bladder cancer

(膀胱癌における RAS 阻害剤 Salirasib を介した治療標的としての HRAS)

RAS の変異は多くの腫瘍に存在するとされ、RAS の過剰なシグナルは腫瘍形成、浸潤および転移に寄与している。RAS アイソフォームの一つである HRAS の変異は膀胱癌の約 11% に存在すると報告されている。RAS 阻害剤である Salirasib はいくつかの癌の動物実験モデルにおいて抗腫瘍効果を有することが報告されているが、Salirasib の膀胱癌における報告はない。

そこで学位申請者らは、HRAS 変異を有する膀胱癌細胞 T24 と変異を有さない膀胱癌細胞 BOY を用いて、膀胱癌細胞に対する HRAS ノックダウンと Salirasib の作用を *in vitro* での細胞増殖能、遊走能、浸潤能を調べた。さらに BOY 細胞を用いた膀胱癌マウス皮下移植モデルで Salirasib の効果を検討した。また膀胱癌細胞における Salirasib の抗腫瘍効果の機序を解明することを目的として新規の定量的プロテオーム解析 *in vitro* proteome-assisted MRM for protein absolute quantification (iMPAQT)を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- ・膀胱癌細胞株において si-HRAS、Salirasib ともに HRAS 変異の有無にかかわらず増殖、遊走、浸潤を抑制した。
- ・Salirasib は膀胱癌マウス皮下移植モデルでは抗腫瘍効果を示さなかった。
- ・Salirasib 処理した細胞株を用いたプロテオーム解析では Salirasib 処理した群において、酸化的リン酸化反応、ピリミジン代謝、解糖系などの代謝経路の抑制が示唆された。
- ・Salirasib 処理した群において RAS の下流である HIF-1 $\alpha$  のさらに下流のタンパクの発現が十分に抑制されていなかった。このことが Salirasib が十分な抗腫瘍効果を示さなかった一因となっている可能性が示唆された。

RAS は様々な癌の発生や進展にかかわることが知られており、有望な治療標的として阻害剤の開発が行われてきた。しかしながら臨床において有用性を示したものはまだない。本研究は報告のなかった Salirasib の膀胱癌への作用について検討し、*in vitro* では抗腫瘍効果を認めたが、*in vivo* においては抗腫瘍効果を認めなかったことを示した。また Salirasib 処理した細胞株を用いて新規の定量的プロテオーム解析を行い、HIF-1 $\alpha$  を介したタンパク発現が十分に抑制されていなかったことが、Salirasib が十分な抗腫瘍効果を示さなかった一因となっている可能性を示した。近年新規の RAS 阻害剤の報告があり、RAS を標的にした癌治療は重要な分野である。本研究は RAS 阻害剤の効果の一端を明らかにした。よって本研究を学位論文として十分な価値を有するものと判定した。