

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 高階 太一

主査 教授 松野 吉宏
審査担当者 副査 教授 秋田 弘俊
副査 教授 西村 正治
副査 准教授 濱田 淳一

学位論文題名

Histone methyltransferase EZH2 阻害剤による非小細胞肺癌細胞に対する抗腫瘍効果、
及び histone deacetylase (HDAC) 阻害剤との併用効果の検討
(The analysis of effects of the combined epigenetic therapy
with EZH2 and HDAC inhibitors on NSCLC cells)

申請者は、ヒストン修飾異常を標的とした薬剤である EZH2 阻害剤 (DZNep) 単剤療法、及び同剤と HDAC 阻害剤 (SAHA) の併用療法の非小細胞肺癌細胞株に対する抗腫瘍効果について検討した。まず、DZNep は EZH2 を阻害し、G1 期細胞周期停止やアポトーシスの誘導を介して、細胞増殖を抑制した。続いて、DZNep と SAHA の併用療法は相乗的に細胞増殖を抑制し、EZH2 の発現を各々単剤よりも低下させた。また、単剤よりアポトーシス誘導能は強く、特に EGFR 遺伝子変異陽性の細胞株においてその効果は顕著であった。併用療法は EGFR シグナル経路を抑制し、EGFR-TKI 抵抗性の H1975 ゼノグラフトマウスモデルでも高い抗腫瘍効果を認めた。以上の結果から、併用療法は EGFR-TKI 抵抗性肺癌を含む非小細胞肺癌に対するより有効な治療法となる可能性があると考えられた。

発表後、副査の秋田教授から、EGH2 が標的とする癌抑制遺伝子の種類、他臓器の正常組織における EZH2 の発現の有無、併用療法の EGFR リン酸化を抑制する機序について質問があった。副査の濱田准教授からは、DNA メチル化が亢進している癌に対する併用療法の有効性について質問があった。副査の西村教授からは、今回用いた細胞株における EZH2 の発現の程度、併用療法の正常細胞に与える影響と想定される有害事象、本研究の一番の新知見について質問があった。主査の松野教授からは、扁平上皮癌など腺癌以外の非小細胞肺癌に対する併用療法の効果、Bim と EGFR 経路の関係、本治療の有効性を予測するバイオマーカーについて質問があった。申請者は、これらの質問に対して、自らの研究結果や先行研究の研究成果に基づいて概ね妥当な回答を行った。

審査員一同は、これらの結果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。