

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 生殖内分泌・腫瘍学分野 博士(医学) 氏名 遠藤 大介

	主査	教授	近藤	亨
審査担当者	副査	教授	櫻木	範明
	副査	教授	篠原	信雄
	副査	教授	秋田	弘俊

学位論文題名

化学療法耐性卵巣癌に対する EZH2 阻害剤の相乗効果に関する検討
(Studies in the synergistic effect of EZH2 inhibitor on chemoresistant ovarian cancer)

本学位論文はエピジェネティクス異常と卵巣癌の予後との関連の中で、化学療法後の臨床検体における EZH2 発現亢進が予後不良と相関することを示し、卵巣癌細胞株を用いた *in vitro* および *in vivo* の解析により、特異的 EZH2 阻害剤とパクリタキセル (PTX) 併用群で単剤投与群よりも統計学的に有意な腫瘍抑制効果を示し、治療終了後も効果が持続することが示唆された。

審査にあたり、副査の櫻木教授から、選択的 EZH2 阻害剤としてまだ動物実験段階の GSK343 を用いた理由について質問があり、申請者は、他の薬剤は第1相、1/2相臨床試験の段階で、いずれも単剤投与で悪性リンパ腫、悪性ラブドイド腫瘍を対象とし、卵巣癌において他剤との併用効果等は明らかでないことから、GSK343 に関する研究には新規性があると考えたためと回答した。副査の篠原教授から、GSK343 単剤での効果や臨床で想定される使用法について質問があった。副査の秋田教授から、EZH2 変異が阻害療法の標的となるが、卵巣癌で変異、あるいは遺伝子増幅による過剰発現の報告はあるかとの質問があり、申請者はホットスポットである Y641 変異は卵巣癌での報告はないが、過剰発現は報告があるため、阻害が治療につながると考えられると回答した。主査の近藤教授から EZH2 をノックダウンするとどうなるかという質問があり、申請者は本研究ではノックダウンは行っていないが、文献的に、阻害剤と同様の抗腫瘍効果が報告されていると回答した。では、SWI/SNF 複合体も分子機能としては重要であるが今回の検討からは癌形質を維持する上での主たる要素が EZH2 であると考えてよいだろうとのコメントがあった。

この論文は、EZH2 阻害剤と PTX が卵巣癌細胞に対して相乗的に抗がん作用を発揮することを明らかにしており、今後の臨床応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。