



審査結果報告書

平成 29 年 8 月 31 日

主 査 氏 名 三 叔 信 

副 査 氏 名 小 川 元 之 

副 査 氏 名 志 本 俊 博 

副 査 氏 名 田 田 貴 志 

1. 申請者氏名 : 那須野智光

2. 論文テーマ : Effect of a poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor against esophageal squamous cell carcinoma cell lines
(食道扁平上皮癌細胞株に対する poly(ADP-ribose) polymerase-1 阻害剤の効果)

3. 論文審査結果 :

食道癌の分子標的薬としての Poly(ADP-rich) polymerase (PARP) 阻害薬の有用性を検討した。PARP 阻害薬は DNA の single strand break の修復を阻害し、double strand break (DSB) を生じる。DSB は homologous recombination repair (HRR) で修復されるが、HRR 障害細胞ではその修復がされず細胞死となる。食道癌には DSB 修復障害を示すものが存在することから、PARP 阻害剤が有効である可能性があることが想定された。そこで、日本人食道癌から樹立された細胞株 (TE series) における PARP 阻害剤 AZD2281 の有効性を検討した。その結果、① 8 種の TE 株で AZD2281 の IC50 値を検索し、AZD2281 感受性株 TE-6 と耐性株 TE-1 を選別した。② AZD2281 処理の TE-6 は細胞周期が G2/M 期で停止していたが、TE-1 では細胞周期異常は認めなかった。③ DSB 発生部には g-H2Ax が発現する。TE-6 では AZD2281 の量依存性に g-H2Ax 発現が増加したが、TE-1 ではその増加は認めなかった。④ X 線照射による g-H2Ax 発現変化の検討からも、X 照射による DNA 損傷が TE-6 では持続するが TE-1 では修復されることが確認できた。また、DSB 修復早期、後期に g-H2Ax の存在部に誘導される 53BP1、RAD51 の発現を検討し、TE-6 では TE-1 に比べていずれも低発現であったことから、TE-6 では g-H2Ax と 53BP1、RAD51 の相互作用の障害が示唆された。⑥ TE-6 の DNA 修復障害の分子メカニズムとして、TE-6 存在し TE-1 で欠如する DNA 修復関連遺伝子のうち RNF8 にミスセンス変異が有力候補として挙げた。以上の結果から、腫瘍組織の g-H2Ax 量は PARP 阻害剤による治療適応のバイオマーカーになると結論した。公開審査では、申請者は主論文の内容について約 25 分にわたり詳細な発表を行い、その後の審査員からの多種多様な質問についても適切に答えることができた。審査員は、学位論文の内容の高さ、質疑応答の的確さから、医学博士の学位に十分値する判断した。