





# 審査結果報告書

2020年 2月 3日

主査	氏名	三枝 信	
副査	氏名	田邊 聡	
副査	氏名	馬場 正隆	
副査	氏名	山下 拓	

1. 申請者氏名 : DM15005 大泉 陽介

2. 論文テーマ :  
Comprehensive Exploration to Identify Predictive DNA Markers of  $\Delta$ Np63/SOX2 in Drug Resistance in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma  
(包括的遺伝子探索によるヒト食道扁平上皮癌の薬物抵抗性因子  $\Delta$ Np63/SOX2 の同定)

3. 論文審査結果 : ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は腫瘍特異的に抗腫瘍効果を有す。OBP-81 は細菌由来の新規 HDAC 阻害剤であるが、その抵抗因子は不明である。申請者は 5 種の食道癌培養細胞株を OBP-801 感受性株 (TE1, TE4) と抵抗性株 (TE6, TE10, TE11) に分別し、両者の比較検討により抵抗性因子の同定することを試みた。その結果、発現マイクロアレイによる検討では、抵抗株で高発現する分子として STEAP1, C3orf58, Sox2, TP63 ( $\Delta$ Np63), IFI16 を選定した。発現に Epigenetic な影響を受ける遺伝子として MAGEA4, Sox2,  $\Delta$ Np63, ALD1H1 を選別し、両者に共通する Sox2 と  $\Delta$ Np63 が有望な候補遺伝子と考えた。そこで、感受性株に夫々を遺伝子導入するとその抵抗性の有意な増強を認めた。細胞増殖能と足場非依存性コロニー形成能は  $\Delta$ Np63 遺伝子導入により有意な増強を認めたが、Sox2 では有意差はなかった。 $\Delta$ Np63 ノックダウンにより抵抗性株での OBP-801, 5-FU 薬剤抵抗能の減弱を認めた。食道癌の臨床検体では、 $\Delta$ Np63/Sox2 遺伝子増幅は強い相関関係を示し、その遺伝子増幅は pT 因子や術前治療の有無と関連し、特に術前治療奏功例では全例が遺伝子増幅陰性であった。以上から、申請者は OBP-801 の抵抗分子である  $\Delta$ Np63/Sox2 は食道癌における重要な治療抵抗因子ある可能性があると結論付けた。公開審査では、申請者は主論文の内容について約 20 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。