

氏名(本籍)	しも としろう 下 登志郎 (大阪府)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 599 号
学位授与日付	平成 26 年 3 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Antitumor and anticancer stem cell activity of a poly ADP-ribose polymerase inhibitor olaparib in breast cancer cells
審査委員	教授 平井 敏弘 教授 中田 昌男 教授 稲川 喜一

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

【緒言】BRCA1 の遺伝子変異を伴う遺伝子乳癌に有効とされている poly ADP-ribose polymerase (PARP)1 阻害薬 olaparib の散発性乳癌に対する抗腫瘍効果について *in-vitro* で検討を行った。

【方法】細胞株は 6 種類 (KPL-1, KPL-3C, KPL-4, BT-474, MDA-MB-231, MDA-MB-157) を用いた。KPL-1, KPL-3C, BT-474 はエストロゲン受容体(ER)陽性、KPL-4, BT474 は HER2 陽性であり、MDA-MC-231 および-157 は ER, HER-2 およびプロゲステロン受容体(PgR)陰性の triple negative (TN)であった。併用療法の抗癌剤は cisplatin, carboplatin, doxorubicin, SN-38, 5-fluorouracil を用いた。細胞増殖は Coulter counter による proliferation analysis、細胞周期は PI 染色、アポトーシスは Annexin-V 染色、幹細胞比率は CD44+/CD24-/ESA+ surface marker profile および mammosphere assay、および ERK リン酸化は Western blot 法を用いて検索した。

【結果】olaparib 単独投与は、TN の 2 細胞株と、ER 陽性・HER2 陰性の 2 細胞株に強い増殖抑制効果を示した。Olaparib 感受性細胞株では、濃度依存性に G2/M 分画比率の増加およびアポトーシスの誘導がみられた。さらに、幹細胞比率の低下も観察された。Western blot 法では ERK リン酸化の発現増加がみられ、この現象は MEK 阻害薬 U0126 で阻害された。抗癌剤との併用では、SN38 のみが、TN 乳癌株に対して相加的な増殖抑制効果を示した。

【考察】遺伝子乳癌に有効とされている olaparib が、予後不良とされている TN の散発性乳癌株に有効であり、その 50%増殖阻止濃度は olaparib の臨床第 I 相で確認された到達可能な血中濃度であったことは臨床応用の意味からも意義深い。さらに幹細胞にも抑制効果があり、SN38 との併用効果が示されたことで再発再燃を抑制する可能性も示唆された。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会（最終試験）は平成25年12月19日（木）16時30分より、審査員3名により、別館6階大会議室で公開にて行われた。15分の発表ののち、15分の質疑応答が行われた。質問内容は以下のものであった。1. olaparib の散発性乳癌株に対する増殖抑制効果および抗癌剤との併用効果の機序。2. olaparib 抵抗性の BT-474 株で癌幹細胞が減少する理由。3. HER-2 陽性の KPL-4, BT474 株に対して olaparib が抵抗性である理由。4. ERK リン酸化が癌幹細胞を抑制する機序。以上の質問に対して的確な回答を得た。本研究は、遺伝子乳癌に有効とされている poly ADP-ribose polymerase (PARP)1 阻害薬 olaparib の散発性乳癌に対する抗腫瘍効果について *in-vitro* で検討を行った、非常に挑戦的で有意義な研究であり、また研究科目に対して十分な知識を有していることから、各委員による合議の結果合格と判定された。