

|         |   |
|---------|---|
| 氏名（本籍）  | 齋藤 互 <sup>さいとう わたる</sup> （神奈川県）                   |
| 学位の種類   | 博士（医学）  |
| 学位授与番号  | 甲第 686 号  |
| 学位授与日付  | 令和2年3月12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  | 甲状腺低分化・未分化癌細胞に対するヘッジホッグ阻害薬 GANT61 の抗腫瘍効果と癌幹細胞制御作用 |
| 審査委員    | 教授 塩谷 昭子      教授 森谷 卓也      教授 瀧川 奈義夫             |

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

教室で樹立した甲状腺低分化および未分化細胞株を用いてヘッジホッグ (Hh) 阻害薬 GANT61 の抗腫瘍効果を検討した基礎研究である。細胞増殖、細胞周期、アポトーシス、癌幹細胞比率について検討し、さらに Gli 下流にある Snail および Slug や抗アポトーシス分子 (survivin, Bcl-2) のタンパク発現について評価することにより抗腫瘍効果を検討している。結果として、GANT61 が検討した3つの細胞株すべてで濃度依存性に細胞増殖を抑制すること、sub-G1 分画を増加するが G1-S ブロックが認められないこと、アポトーシスが増加すること、Gli の標的遺伝子である survivin や Bcl-2 の抑制を介したアポトーシスの誘導が考えられることが報告されている。GANT61 により癌幹細胞比率が低下し、癌幹細胞制御因子の解析において Snail の発現に変化を認めず、Slug 発現が抑制されることも示されている。さらに GANT61 とパクリタキセルの併用により細胞増殖抑制効果が相加的に増強することも追加されている。Aldefluor アッセイおよび Thyrosphere アッセイによる癌幹細胞についての検討など詳細な検討結果を基に、Hh 阻害薬が難治性の甲状腺未分化癌に対する新規治療薬になりうる可能性が示唆されている。

今後の GANT61 の臨床応用に向けて *in vitro* に加え *in vivo* での更なる研究の推進が望まれるが、今回の検討結果は臨床的に重要な知見と考えられる。論文自体の手法および結果について適切に記載され、結果は有意であり矛盾がなく、考察も十分にされている。研究仮説の臨床的および学術的重要性、検討方法の妥当性、結果の解析および考察などを含めて、論文全体を通して学位論文として十分な水準に達しており、学位授与に値すると判断された。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査発表会においては、研究に至った経緯および手法について詳細および明確に発表がなされた、Gli 阻害により癌幹細胞に対する抗腫瘍効果が期待できることが培養細胞により詳細に報告された。これまでの乳がん細胞株を用いた研究での確立した手法を用いており、甲状腺がん細胞株に応用して検討されていることより、研究手法に問題はないと考えられる。細胞レベルのみでの検討であるが、質疑応答において、臨床材料での Gli 発現の検討に関する論文についても紹介がされた。乳がん細胞と甲状腺がん細胞への Gli 阻害による細胞周期への影響の違いや機序については、十分な回答が得られなかったが、未分化あるいは低分化癌のみの検討であることに対する理由と意義について適切に回答がされていた。また、臨床応用のために動物実験による実証などさらに研究を進展させる必要があることも理解できていた。パクリタキセルとの併用については、他の抗がん剤も含め研究の発展が期待されるが、発表の仕方および質疑応答など学位審査発表全体を通して、学位発表として十分な水準に達しており、学位授与に値すると判断された。