

氏名（本籍） 岸野 瑛美（鳥取県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲第 690 号

学位授与日付 令和3年3月11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 Anti-cell growth and anti-cancer stem cell activity of the CDK4/6 inhibitor palbociclib in breast cancer cells

審査委員 教授 森谷 卓也 教授 中田 昌男 教授 大槻 剛巳

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

CDK4/6 阻害薬パルボシクリブ（PAL）は、現在エストロゲン受容体（ER）陽性・HER2 陰性乳癌に対して用いられており、基本的な作用機序についても明らかにされている。本研究では、乳癌細胞培養株を用いて、ER 陽性・HER2 陰性以外の乳癌も含めた PAL の効果、ならびにその作用機序を解明することを目的とした。また、癌に対する治療抵抗生に関係するとされる癌幹細胞（CSC）の発現にも着目して研究を行った。PAL は、ER 陽性・HER2 陰性のみならず ER 陽性・HER2 陽性、ER 陰性・HER2 陽性、ER 陰性・HER2 陰性の 4 種類の性格を有する 5 種類の細胞株全てに用量依存性の細胞増殖抑制を生じ、Rb リン酸化抑制・G1-S 移行阻害・細胞老化促進についても、それぞれに適したマーカーを用いて証明した。CSC については 3 種類の手法により、PAL が CSC 比率を低下させることを示した。ER 陰性乳癌においては、ER 陽性乳癌とは異なる作用機序によって効果が得られた可能性が考えられる。次に、低分子干渉 RNA を用いて CDK4 または CDK6 をノックダウンさせ、RT-PCR 法を用いて mRNA の定量を行ったところ、CDK4 が CDK6 より強く CSC 比率低下に関与していることが示された。以上の研究結果から、PAL は ER 陽性・HER2 陰性以外の様々な性格の乳癌に対しても有効性があることを改めて示すことができた。現在、実臨床においても ER 陰性乳癌に対する PAL の有効性についての前向き研究が行われているが、その基礎的な裏付けの一つになることが期待できる成果が得られた。さらに、CDK4 の役割がより重要である可能性を示した点はこれまでに報告がなく、本研究の独創性を示す新知見であるものと思われた。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会においては、学位申請者からパワーポイントを用いて学位論文の背景、研究の目的、方法、結果ならびにその科学的解釈について 15 分間の説明がなされた。学位審査委員からは、実臨床における PAL の適応や使用状況はどのようになっているか、ER 陰性例でも使用される可能性があるか、過去の基礎的研究と本研究成果との差や新規性はいかがか、ER 陰性乳癌における PAL の作用機序をどのように考えるか、培養細胞において老化が起こることの意義をどのように解釈すべきか、老化を検証するマーカーの妥当性はどうか、培養株ごとに CSC が持つ特性や意味合いが違ふと考えるべきなのか、CDK4 と CSC との関連がより強いことが示されたが CDK4 と Rb リン酸化抑制・G1-S 移行阻害・細胞老化促進との関連に関わる研究展開の可能性はあるか、一部の検討で ER 陽性・HER2 陽性細胞株のみ他と結果が異なっていたことに対する考察、などの質問あるいは意見が出された。申請者本人は質問・意見の意味をよく理解し、すでに解明されていること、本研究で明らかになったことと、未解明で今後の課題とすべきことに分けて適切に応答、議論を行うことができた。審査会を通じて、本研究は申請者本人が主体となり遂行したものであること、その内容を的確に伝える能力と技能を有していること、今後独立して研究を遂行する能力を有していること、さらに学問に対する真摯な態度を持ち合わせていることが確認できた。以上、本研究は学術的重要性、研究手法の妥当性と応用性、結果の分析と考察内容ともに、学位授与に値するものであると評価できた。発表能力、質疑応答能力、研究遂行能力いずれも十分に有しており、審査委員全員による合議の結果、本申請者の学位審査は合格と判定した。