HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	JARID1阻害薬が、非小細胞肺癌の薬剤耐性に及ぼす効果の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	有賀, 伸
Description	配架番号：2571
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14168号
Issue Date	2020-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78907
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shin_Ariga_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　有賀　伸

	主査	教授　松野　吉宏
審査担当者	副査	教授　山下　啓子
	副査	教授　玉腰　暁子
	副査	教授　南須原　康行

学 位 論 文 題 名

JARID1 阻害薬が、非小細胞肺癌の薬剤耐性に及ぼす効果の検討
（The effect of JARID1 family inhibitor on drug resistance against non-small lung cancer）

本研究は下記を実験的に示したものである。即ち、JARID1 ファミリー阻害薬 PBIT が非小細胞肺癌培養株において薬剤耐性 persister 細胞の薬剤感受性を回復させる。さらにその機序の一つとして、PBIT は転写因子 FRA1 のプロモーター領域の活性化マーカー H3K4me3 の脱メチル化を阻害することにより薬剤感受性細胞における FRA1 の発現の低下を抑える。その結果、EGFR-TKI で誘導される IGF-1 を含むセクレトームが抑制され、薬剤耐性細胞の増殖が抑制される。

審査にあたり、まず副査の玉腰教授から、本研究によって PBIT の治療薬としての開発段階のうちどこまで進んだと位置づけられるのか質問があった。申請者は、本研究遂行の期間中に他の研究者により別の新しい JARID1 阻害薬の開発が先行していることも明らかになったことなどから、今後予想される開発動向も考慮し、先行研究も含めて本研究では PBIT のマウスでの in vivo 投与に進めておらず、薬の開発という面では極めて初期の段階まで留まっている。ただ、セクレトームを抑えることでオフターゲットの耐性機序を克服するという戦略は、薬の開発に資するもの考えていると回答した。続いて副査の南須原教授からは、エピジェネティクスを標的とする治療は正常な臓器への影響が大きいのではないかとの質問があり、申請者は、HDAC 阻害薬が一部臨床応用された際に当初懸念されたほどの重篤な有害事象は少なかった例を挙げ、投与量には十分気を配る必要はあるものの、ヒトに投与することは可能と考えると回答した。また、治療選択がより有効となる層別化バイオマーカーとしてどのようなものを想定しているかについて質問があり、申請者は、クロマチンを調整する複合体に関わる遺伝子に変異がある癌では、一部のエピジェネティクスを標的とする薬の効果が高いことが報告されてきており、最近の遺伝子パネル検査などでも実際に検出されるようになってきていることから、今後はこの複合体関連の遺伝子

異常がある細胞株に焦点をあてて実験を進めていく予定であると回答した。副査の山下教授からは幹細胞「様」細胞という用語使用の意図について質問があった。申請者は、抗癌薬全般に非常に耐性があり分化し腫瘍を生み出す cancer initiating cell のような細胞を想定しており、癌幹細胞が持つとされる可塑性とは区別して考えたいことからこの用語を用いたことを回答した。また続けて、PBIT を併用ではなく pre-treatment として実験した理由について質問があり、申請者はコンディションメディウムから添加薬剤を除去することが困難であることから、メディウムに PBIT が混入するのを避けるためであると回答した。最後に主査の松野教授から persister 細胞の概念は研究者間で受け入れられているか質問があり、申請者はこの概念が 2010 年ころに提唱されたこと、今はこの方法を用いた論文が多く報告されており一般的になりつつあることを回答した。続けて今回の薬剤耐性株誘導になぜ一般的な方法でなくこの特殊な方法を選択したのか質問があり、申請者は先行研究および自らの実験成績、また文献的考察に基づいて適切に回答した。またセクレトーム中の HGF の変動の解析について質問があり、申請者はセクレトーム中には HGF をまったく検出できず、MET の蛋白発現上昇も認めなかったと回答した。また、その理由や PCR での確認も行うことが望ましいと考えられることなどを回答した。

この論文は、JARID1 ファミリーを標的とした薬剤を用いることで、2 つの機序で肺癌の耐性化を克服できる可能性が示された点において高く評価され、今後のエピジェネティクスに関わる分子を標的とした治療の発展に寄与することが期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。