



Title	胆道癌に対するPARP阻害薬の効果増強因子に関する研究
Author(s)	小田, 総一郎
Description	配架番号 : 2982
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16889号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16889
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99734
Type	doctoral thesis
File Information	ODA_Soichiro_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 小田 総一郎

	主査	教授	武富	紹信
審査担当者	副査	教授	谷口	浩二
	副査	准教授	加納	里志

学 位 論 文 題 名

胆道癌に対する PARP 阻害薬の効果増強因子に関する研究

(Study on Factors Enhancing the Therapeutic Effect of

PARP Inhibitors in Biliary Tract Cancer)

胆道癌は予後不良な癌種であり新規治療の開発が望まれる。他癌種で広く臨床応用される PARP 阻害薬は相同組換え関連遺伝子変異を有する一部の患者にしか使用出来ず、より多くの対象に用いるための研究が必要である。本研究では、胆道癌細胞株に対しメチル化阻害薬の投与や DNMT のノックダウンによる修飾を加えることで PARP 阻害薬の効果増強を来すことを示し、変動遺伝子探索を行い DNMT3B のノックダウンと OGFR の高発現という新規の分子経路が PARP 阻害薬の効果増強に関与することを発見した。この研究結果は、新規治療標的として DNMT3B 阻害が PARP 阻害薬との併用で治療効果を発揮する可能性や、OGFR 高発現が胆道癌における治療選択のバイオマーカーとなる可能性を示す。

審査にあたり、まず副査の谷口教授から、G2/M 期細胞の増加と相同組換えの関与について、他の期の方が相同組換えが活発ではないかと質問があり、申請者は既報でも G2/M 期細胞の増加が PARP 阻害薬治療効果と相関するがその機序については考察がされておらず、相同組換え頻度が少ないことが PARP 阻害薬の効果増強に繋がるため矛盾はしないと回答した。細胞死を Annexin V 以外で評価していないと指摘があり、申請者は他の評価系も検討すべきだったと回答した。OGFR に対するリガンド濃度は考慮したかと質問があり、申請者は細胞実験のみでは腫瘍環境を模倣した検討が難しく、in vivo での検討課題とすることを回答した。

副査の加納准教授からは、今回の実験は実験助手によるものかと質問があり、申請者は wet の部分に関しては全て自身の手技であると回答した。胆道癌における PARP 阻害薬の位置付けについて質問があり、申請者は相同組換え関連遺伝子変異を持つ症例に限定した臨床試験があるが相同組換え関連遺伝子変異が無い患者については全く実用化が進んでいないと回答した。他癌腫におけるメチル化阻害薬と PARP 阻害薬併用治療の状況について質

問があり、申請者は把握する限りの文献では臨床応用には至っていないと回答した。メチル化阻害薬の機序解明から DNMT3B のノックダウンの機序解明に方針転換していることについてアザシチジンの効果が不十分だったためかと質問があり、申請者はアザシチジンとニラパリブの併用効果は高かった一方で、DNMT3B と共通する遺伝子変異が無かったため方針転換を行ったと回答した。相同組換え評価を qPCR 単独で行ったことの妥当性について質問があり、申請者はこのアッセイが相同組換え頻度を定量評価できる有用な方法だが、Rad51 の免疫染色などの評価系なども併用しても良かったかもしれないと回答した。本研究の新規性について質問があり、申請者は新規の分子経路である DNMT3B と OGFR の相関を発見した点と回答した。OGFR の抗体の有無について質問があり、申請者は免疫染色の抗体があり、病理組織における染色が可能だと回答した。OGFR をバイオマーカーとして活用することの展望について質問があり、申請者は OGFR 発現を腫瘍組織内で評価することで、新たな治療効果予測因子として活用できる可能性があるかと回答した。最後にその他の展望について質問があり、申請者は DNMT3B の特異的阻害薬が開発されており、それを用いた細胞・動物実験を追加する予定と回答した。

主査の武富教授からは、DNMT の種類と機能について質問があり、申請者は全ての種類まで記憶していないが、機能としては DNMT1 が新規メチル化付与、DNMT3 がメチル化維持に主に関与すると回答した。OGFR 阻害薬開発の可能性はあるかと質問があり、申請者は今回の結果や既報から OGFR は腫瘍抑制的に働くため高発現が治療に有用と考え、阻害薬開発は期待しないと回答した。今回の結果が胆道癌特異的なものか全癌種に応用可能かと質問があり、申請者は既報も含めると理論上は全癌種に応用できる可能性があり、今後他癌種の細胞株も追加し検討する必要があると回答した。最後に、今回の実験における細胞死は全てアポトーシスと扱って良いのかと質問があり、申請者は合成致死に関しても表現型としてはアポトーシスと認識され得ることから、厳密でない可能性はあるが本検討ではアポトーシス＝細胞死と扱ったと回答した。

次に副査の谷口教授から、DNMT3A/1 ノックダウンの治療効果が乏しかった原因について質問があり、申請者は該当する DNMT ノックダウンの効率が DNMT3B ノックダウンよりも低かったことが一つの原因である可能性を回答した。OGFR 高発現の効果は DNMT3B ノックダウンより弱いことについて質問があり、申請者は DNMT3B ノックダウンによる変化は OGFR 高発現だけでないと考え、他の変動遺伝子についても検討の余地があるかと回答した。

この論文は網羅的な変動遺伝子探索を行い新規の分子経路を発見したものであり、胆道癌新規治療や新規バイオマーカー開発に繋がる有意義な研究と考える。

審査委員一同は、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十分な資格を有するものと判定した。