

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

中川 侑子

主論文の題目

題目 NF- $\kappa$ B Signaling Mediates Acquired Resistance After PARP Inhibition. (NF- $\kappa$ B 経路の亢進による PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) 阻害薬に対する耐性メカニズム)

および

掲載誌 Oncotarget (in press)

掲載・審査委員名

主査 津川 浩一郎

副査 熊井 俊夫

副査 津田 享志

### [論文の要旨・価値]

**緒言**：遺伝性乳癌卵巣癌症候群の原因遺伝子として知られる BRCA (Breast Cancer Susceptibility) 1/2 遺伝子に異常を伴う癌腫に対して、PARP 阻害薬は分子標的薬として顕著な抗腫瘍効果を示す。しかしながら、他の分子標的薬同様、継続投与により獲得耐性を起こすことが知られている。その機序は未だ明らかではなく、今回、その機序および対策に関して研究を行った。

**対象と方法**：BRCA1 遺伝子に変異を有する乳癌および卵巣癌細胞株に PARP 阻害薬を持続投与し、耐性株を作成した。RNA シークエンスによる網羅的解析を行い、PARP 阻害薬耐性癌細胞と PARP 阻害薬高感受性癌細胞（親株）の間にみられる遺伝子パターンの違いから耐性に関わる機序を検討した。また、その経路亢進を複数の癌細胞株で確認、さらにその経路を阻害することにより耐性の克服が可能であるかの実験を行った。

**結果**：遺伝子発現パターンの違いから PARP 阻害薬耐性卵巣癌細胞では NF- $\kappa$ B 経路の亢進が認められた。スクリーニングに用いた卵巣癌細胞株に加えて、乳癌細胞株も用いてそれぞれ親株を対照として、RT-PCR による NF- $\kappa$ B 下流遺伝子の発現量、p65 の局在部位、NF- $\kappa$ B-responsive luciferase assay の 3 つの手法を用いて NF- $\kappa$ B 経路の亢進について検討した。いずれの細胞株においても全ての検討において PARP 阻害薬耐性癌で NF- $\kappa$ B 経路の亢進を示唆する結果を得た。さらに p65 に対する siRNA を用い NF- $\kappa$ B 経路を抑制することにより、PARP 阻害薬に対する抵抗性が解除されることを確認した。Bortezomib は現在骨髄腫に保険適応がある分子標的薬（プロテオソーム阻害薬）であるが、NF- $\kappa$ B 活性阻害効果があり、乳癌・卵巣癌の PARP 阻害薬耐性癌細胞株に対して、親株と比較して高い感受性を示した。**結論**：NF- $\kappa$ B 経路の亢進が PARP 阻害薬に対する耐性獲得の機序の一つであり、NF- $\kappa$ B 阻害薬や Bortezomib が PARP 阻害薬耐性癌に対し効果的治療薬となりうることを発見した。

**価値**：本研究は、今後本邦でも臨床応用が期待される PARP 阻害薬における作用機序・耐性機序を解明し、さらにその克服の可能性についても言及した、価値ある内容と評価された。

### [審査概要]

平成 27 年 1 月 30 日に主査、副査、ほか 7 名の陪席者のもとで行われた。20 分間の PC を用いたプレゼンテーションでは、研究の背景、実験の方法、結果、ならびにその解釈がわかりやすく説明された。その後 30 分間の質疑応答が行われ、「RNA シークエンスの手法の採用理由」、「NF- $\kappa$ B 経路は炎症など種々の場面で活性化が認められるが今回の耐性機序との関係」、「Bortezomib を治療薬として選択した理由」、「BRCA2 遺伝子変異の癌細胞における有効性」など、多岐に渡る質問に対して終始丁寧に応えていた。また、最近、卵巣癌に対して新しい PARP 阻害薬が米国 FDA の承認を受けたというニュースなどにも触れ、研究成果を今後の臨床応用に結びつけていきたい意欲を語った。

## 最終試験結果の要旨

### [研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

卵巣癌治療における問題点から今回の研究内容に及ぶまで、よく理解し、自らデータの収集および解析を行い、大学院生として必要な研究能力ならびに専門的知識を十分に獲得したものと判断された。また、当該論文の引用文献の一部を和訳させ、十分な英語読解力を有することを確認した。以上より、研究能力、発表能力、人格等いずれも学位授与に値すると判断された。