

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

福田 貴代

主論文の題目  
および  
掲載誌・審査委員

題目 Class I histone deacetylase inhibitors inhibit the retention of BRCA1 and 53BP1 at the site of DNA damage.

（クラス I HDAC 阻害剤は BRCA1 および 53BP1 の DNA 損傷部位への集積を阻害する）

掲載誌 Cancer Science 2015 : 106 ; 1050-1056

主査 鈴木 直

副査 佐治 久

副査 津田 享志

### [論文の要旨・価値]

DNA 二本鎖修復では、BRCA1 は相同組み換え修復 (HR) を、また 53BP1 は非相同末端再結合 (NHEJ) をそれぞれ促進し、拮抗して両経路を制御している。BRCA1 の損傷局所への集積には、BRCA1 と二量体を形成する BARD1 が HP1 を介してヒストン H3Lys9 のジメチル化と結合することが必須で有り、H3K9 特異的ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ (HKMT) 阻害剤がこれを阻害する。一方ヒストン H4 Lys20 のジメチル化と 53BP1 の結合が 53BP1 の損傷局所への集積に必須で有り、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は H4 をアセチル化し 53BP1 の集積を抑制する。HDAC 阻害剤がアセチル化のみならずジメチル化にも関与する可能性が考えられたことから、申請者らは乳癌治療薬として期待されている HDAC 阻害剤 (MS-275 と FK228) の BRCA1 および 53BP1 の損傷局所への集積ならびに HR に与える影響を解析した。U2OS 細胞ならびに MCF-7 細胞を用いて修復経路における HDAC 阻害剤と HKMT 阻害剤の作用を経時的に検討した結果、HDAC 阻害剤が H3K9ac と H4ac を介してそれぞれ BRCA1/BARD1 と 53BP1/RIF1 の両経路を阻害し HR と NHEJ を阻害するのに対して、HKMT 阻害剤がジメチル化を抑制して HR をより選択的に阻害する機序が明らかになった。一方 clonogenic survival assay の結果、HDAC 阻害剤と Olaparib との間に合成致死性効果が認められなかったことから、HR と NHEJ の両経路を阻害する場合には、PARP 阻害剤は合成致死性を生じさせない可能性が示唆された。申請者らの研究成果から、HDAC 阻害剤は直接二本鎖切断を生じさせる放射線治療との併用に効果が期待され、乳癌の治療戦略上重要な知見を得ることができた論文であり、医学的に大変価値が高いと論文であると思われた。

### [審査概要]

審査は教育棟 5 階セミナー室 6 において主査、副査の指導教授他の陪席のもと行われた。まず申請者による約 30 分間のプレゼンテーションが行われ、良くデザインされたスライドを用いた分かりやすい確かな発表が行われた。質疑では、HDAC 阻害剤と Olaparib との間に相乗効果が認められなかった理由に関して、特に HDAC 阻害剤による違いや既報との実験系の違いに関する議論に多くの時間が費やされ、また今後の臨床応用の可能性についても深い討論が展開されたが、申請者は的確に真摯に回答した。

## 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]

申請者は、研究の背景や要点、将来の展望に併せて、本研究の限界に関しても真摯にかつ明確に発表していた。外国語試験は参考文献の一部を課題として行ったが、読解力はあると評価した。申請者は十分な専門知識と研究遂行能力を持ち、その人柄を含め、学位授与に値する人物であると判断した。