

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	裴 俶嬉
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 PLK1 Overexpression Suppresses Homologous Recombination and Confers Cellular Sensitivity to PARP Inhibition (PLK1 の過剰発現は相同組換えを抑制し、PARP 阻害に対する細胞感受性を付与する)
	掲載誌 Scientific Reports 2024; 14: 31276–31286
	主査 鈴木 真奈絵 副査 太田 智彦 副査 山本 博幸
[論文の要旨・価値] 緒言: Polo-like kinase 1 (PLK1)は細胞周期の調節および発癌に関与するキナーゼで、多くの種類の悪性腫瘍で過剰に発現しており予後不良への関連が報告されている。PLK1 過剰発現癌に対し、効果的な治療法の確立が重要である。本研究では、相同組換え修復 (homologous recombination repair, HRR) および PARP 阻害薬オラパリブに対する感受性に、PLK1 過剰発現が与える影響を検討した。方法と結果: 1) PLK1 が HRR に及ぼす影響を The Cancer Genome Atlas (TCGA) データセットを用い検討したところ、PLK1 過剰発現が予後不良に関連することが報告されている卵巣癌 ($r=0.1951$, $p=0.0012$)を始め、乳癌や悪性黒色腫および腫瘍全体で PLK1 発現と HR deficiency (HRD) スコア間に有意な正の相関を認めた。大腸癌、子宮頸癌では有意差を認めなかった。この相関は、Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) データセットを用いた腫瘍全体の解析でも再現された ($r=0.07436$, $p=0.0233$)。2) CCLE データセットにおいて、PLK1 発現とオラパリブ IC50 値間に有意な負の相関を認めた ($r=-0.2180$, $p<0.0001$)。3) エストロゲン受容体陽性ヒト乳がん細胞株 T47D に PLK1 を過剰発現させオラパリブを投与した所、DNA 二本鎖切断により生じる γ H2AX フォーカスの形成には影響を与えなかったが、HR 活性を評価する Rad51 フォーカス形成および ASHRA アッセイでは対照と比較し著しい抑制が認められた。この抑制は、細胞周期に関与する別のキナーゼ Aurora A の過剰発現で同様に認められたが、PLK1 変異型 T201A の過剰発現および PLK1 阻害剤 BI2536 添加時には認められなかった。4) PLK1 を過剰発現させた T47D 細胞は、オラパリブに対する感受性の上昇を示した。この感受性上昇は、Aurora A 過剰発現で同様に認められたが、T201A および PLK1 阻害剤 BI2536 添加時には認められなかった。5) 2012 年 9 月–2014 年 8 月に聖マリアンナ医科大学病院で卵巣癌と診断された 18 例の手術検体より、細胞を分離し PARP 阻害薬を添加して 1 週間培養後、細胞生存率を測定し薬剤感受性を評価した。また生検検体より切片を作製し、抗 PLK1 抗体による免疫染色を行った(承認 2623 号)。臨床検体においても PLK1 発現とオラパリブ IC50 値間に有意な負の相関を認め ($r=-0.4625$, $p=0.0425$)、PLK1 高発現群で低発現群間に比較しオラパリブ IC50 値の有意な低下を認めた ($p=0.018$)。価値: 本論文は、PLK1 の発現が HR を抑制すること、また PARP 阻害薬に対する感受性上昇と関連することを示した。PLK1 過剰発現を示す予後不良腫瘍に対して PARP 阻害薬の適応拡大の可能性を示した価値の高い論文と考えられる。	
[審査概要] 希望により、十分な議論を行うため英語で審査を行った。主査、副査および指導教授の陪席のもと、約 20 分間の発表の後、35 分程の質疑応答を行った。発表スライドは分かりやすく、日本語の要約を挿入するなど工夫されていた。質疑応答では 1) TCGA データセットおよび自験例の卵巣癌集団における組織型と PLK1 発現の関連、2) T47D を用いた実験で PLK1 のノックダウンでなく過剰発現を行った理由、3) PLK1 阻害薬の開発の現状など多岐に渡る質問がなされ、申請者は概ね適切に回答した。	
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] 既存のデータセットを解析して得た結果をもとに細胞株および臨床検体を用いた実験を行い矛盾のないデータを示しており、研究能力は高いと考えられた。専門的学識については一部回答に詰まる場面もあったが、考察および議論により正しい回答へと自己を導いていた。英語の試験は、その場で参考論文の抄録を指定し、音読を指示し内容について複数の質疑を行った所、流暢に音読し全て正答であった。審査の全体を通して真摯かつ誠実な態度を示し、穏やかに応答した。能力・学識・人柄共に、学位(博士)授与にふさわしいと判断された。	