

審査の結果の要旨

氏名 大木 慎也

本研究は、近年発癌との関連が示唆されているヒストンメチル化酵素をターゲットとして、子宮体癌に対する新規分子治療薬の可能性を明らかにするため、子宮体癌細胞株、子宮体癌臨床検体を用いて、ヒストンメチル化酵素発現・機能解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 子宮体癌細胞株、子宮体癌臨床検体において、正常子宮内膜と比較しヒストンメチル化酵素 EHMT2、EZH2、WHSC1、SED8、SUV39H2 の 5 遺伝子が過剰発現していることが示された。
2. 子宮体癌における EZH2 の発現と予後を、TCGA の RNA sequencing data、組織マイクロアレイデータを用いて Kaplan-Meier 法を用いて解析を行ったところ、EZH2 高発現と予後に負の相関が認められることが示された。
3. 子宮体癌細胞株において EZH2 のノックダウンまたは EZH2 選択的阻害剤である GK126 添加は、H3K27 トリメチル化の減少を伴った細胞増殖抑制効果が認められ、その機序としてアポトーシス誘導が関与している事が示された。
4. 子宮体癌細胞株において、GSK126 は子宮体癌における first line の抗癌剤である Doxorubicin または Cisplatin の抗腫瘍効果に対する上乗せがあることが示された。

以上、本論文は子宮体癌において、ヒストンメチル化酵素 EZH2 は増殖に深く関与し、同阻害剤単独、または既存の抗がん剤との併用が子宮体癌における有望な新規治療戦略になる可能性を明らかにした。本研究は今後の子宮体癌における分子治療薬の臨床応用に寄与するものと期待され、学位の授与に値するものと考えられる。