

審査の結果の要旨

氏名 久木田 麻子

本研究は、リシンメチル化酵素 SMYD2 が PARP1 の 528 番目のリシン基をメチル化し PARP1 を活性化することに着目し、高異型度卵巣漿液性癌（HGSOC）に対して、SMYD2 が新規治療標的になり得るか、SMYD2 選択的阻害剤（LLY-507）の単剤療法および卵巣癌の維持療法として承認されている PARP（Poly(ADP-ribose) polymerase）阻害剤（オラパリブ）との併用療法が新規治療戦略となり得るか検証し、下記の結果を得ている。

1. HGSOC の新鮮凍結検体を使用してリアルタイム PCR 法を行った結果、6 種類のヒストンメチル化酵素（SMYD2、EZH2、WHSC1、SUV39H2、SETD7、SETD1A）の有意な発現亢進が認められた($p<0.01$)
2. HGSOC の FFPE 切片を使用して免疫組織化学染色を行った結果、SMYD2 の有意な発現亢進が認められた($p<0.0001$)。
3. HGSOC 細胞株（JHOS3 細胞、KURAMOCHI 細胞）に対して、siRNA による SMYD2 のノックダウンおよび LLY-507 単剤療法により、細胞生存アッセイ、細胞周期解析、ウェスタンブロット法、コロニー形成試験を行った結果、有意な細胞増殖抑制、コロニー形成抑制、アポトーシス誘導が認められた($p<0.05$)。
4. LLY-507 とオラパリブの併用療法により、相加効果が認められた($p<0.01$)。

以上、本論文は、HGSOC に対して、SMYD2 の抑制により細胞増殖抑制およびアポトーシスが認められること、LLY-507 単剤療法により抗腫瘍効果が認められること、LLY-507 とオラパリブの併用療法により相加効果が認められることを明らかにした。

本研究は、LLY-507 単剤もしくはオラパリブとの併用療法が、卵巣癌に対する新規治療薬となり得る可能性、既存の化学療法・維持療法の効果を上乘せする可能性、薬剤・放射線感受性を高める可能性が示唆され、今後の卵巣癌治療の発展に貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。