

# 論文審査の結果の要旨

氏名 山崎 寛之

滑膜肉腫は全軟部肉腫の約 10%を占め、悪性腫瘍で青年期（10-40 歳代）に多く発症する。現在、滑膜肉腫に対する化学療法として二本鎖 DNA 切断を誘起する AI（アドリアマイシン・イフォスファミド）療法が行われているものの、その奏功率は 50%未満と低く、滑膜肉腫と DNA 修復の関連性について調べた研究はこれまでにない。そこで学位論文の著者は、滑膜肉腫に対する有効な化学療法の確立を目的として、滑膜肉腫における二本鎖 DNA 切断修復活性の異常に関して解析を行った。その結果、滑膜肉腫細胞株において DR-GFP レポーターアッセイを用いて DNA 相同組み換え修復活性が低下していることを見出した。さらに、DNA 相同組み換え修復で働くタンパク質の DNA 損傷部位（二本鎖 DNA 切断部位）への集積を蛍光免疫染色法を用いて解析を行った。滑膜肉腫細胞株では DNA 相同組み換え修復の後半部分で働く一本鎖 DNA 上に結合した RPA 複合体タンパク質と RAD51 タンパク質が入れ替わることが出来ないため DNA 相同組み換え修復活性が低下していることを明らかにした。また、家族性乳がんの原因遺伝子として知られる BRCA1 あるいは BRCA2 の遺伝子異常によって DNA 相同組み換え修復活性が低下している乳がんや卵巣がんで使用されている抗がん剤オラパリブ（PARP 阻害剤）が滑膜肉腫細胞株の細胞増殖能を抑制することを示した。さらにアルキル化剤であるテモゾロマイドとの併用により、滑膜肉腫細胞株の細胞増殖能抑制効果が増強されることを明らかにし、オラパリブとテモゾロマイドの併用が滑膜肉腫の治療に応用できる可能性を示唆した。

また、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブが滑膜肉腫細胞株の細胞増殖能を抑制することを明らかにした。さらに、網羅的遺伝子発現解析を用いてその作用機序の解明を行い、滑膜肉腫細胞株ではボルテゾミブ添加によって p53 パスウェイが活性化し、p21 タンパク質が増加することで細胞周期が G1 期で止まることを示した。また、E2F1 の発現を siRNA により低下させることで滑膜肉腫細胞株の増殖を抑制できることから、ボルテゾミブは p21 タンパク質の増加を介して E2F の転写活性を抑制することで滑膜肉腫細胞株の増殖を抑制することを明らかにした。これらの解析結果から、ボルテゾミブも滑膜肉腫の治療に応用できる可能性が示唆された。

以上の結果は論文提出者が主体となって解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。

以上 1065 字