

氏名	南 大輔
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4844 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Synergistic Effect of Olaparib with Combination of Cisplatin on PTEN-Deficient Lung Cancer Cells (PTEN 欠失肺癌細胞株における PARP 阻害剤とシスプラチニンの相乗効果)
論文審査委員	教授 三好 新一郎 教授 公文 裕巳 教授 柳井 広之

#### 学位論文内容の要旨

PARP は一本鎖 DNA 切断時の修復に関与し、その阻害は DNA 障害性抗癌剤の効果増強作用があることが報告されている。われわれは肺非小細胞癌細胞株を用いて、PTEN 欠失肺癌における PARP 阻害剤（オラパリブ）とシスプラチニンの併用効果を検討した。*in vitro* における併用効果は PTEN 欠失の H1650 細胞株において強い相乗効果を示したが、PTEN 遺伝子を導入した H1650 細胞株では拮抗作用を示した。また、PTEN 野生型の PC-9 細胞株では拮抗作用を示したが、shRNA により PTEN 遺伝子をノックダウンした細胞株では強い相乗効果を示した。この相乗効果は皮下腫瘍マウスにおいて認められ、腫瘍組織におけるアポトーシスも増強していた。RAD51、RPA、Chk1 および Mre11 などの発現変化が併用効果の要因と考えられた。PTEN 欠失肺癌においては、オラパリブとシスプラチニンの併用による高い抗腫瘍効果が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

PARP は一本鎖 DNA 切断時の修復に関与し、その阻害は DNA 傷害性抗癌剤の効果増強作用があることが報告されている。本研究は、肺非小細胞癌細胞株を用いて、PTEN 欠失肺癌における PARP 阻害剤（オラパリブ）とシスプラチニンの併用効果を検討したものである。その結果、*in vitro* における併用効果は PTEN 欠失の H1650 細胞株において強い相乗効果を示したが、PTEN 遺伝子を導入した H1650 細胞株では拮抗作用を示した。また、PTEN 野生型の PC-9 細胞株では拮抗作用を示したが、shRNA により PTEN 遺伝子をノックダウンした細胞株では強い相乗効果を示した。この相乗効果は皮下腫瘍マウスにおいて認められ、腫瘍組織におけるアポトーシスも増強していた。RAD51、RPA、Chk1 および Mre11 等の発現変化が併用効果の要因である可能性を示した。以上、PTEN 欠失肺癌において、オラパリブとシスプラチニンの併用により高い抗腫瘍効果を示したことは重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。