



Title	Poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition decreases proliferation through G2/M arrest in esophageal squamous cell carcinoma
Author(s)	山本, 昌明
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61604
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山本 昌明
論文題名 Title	Poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition decreases proliferation through G2/M arrest in esophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌におけるPoly (ADP-ribose) polymerase-1阻害はG2/M期停止を介した細胞増殖を減少させる)
論文内容の要旨 〔目 的 (Purpose)〕 食道癌は消化器癌の中でも予後不良であり、集学的治療によっても5年生存率は約25～44%と報告されている。このため、有効な新規治療薬の開発が期待されている。Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (以下、PARP1) は、DNA修復、特に1本鎖修復に関わる分子として報告され、様々な癌腫において治療標的分子となることが近年報告されている。乳癌や卵巣癌では、DNA 2本鎖修復に主に関与するbreast cancer susceptibility gene (BRCA) の変異株においては、代償性にDNA1本鎖修復に関わるPARP1の比重が大きくなっている。従ってこれらの癌ではPARP1に対する阻害薬を用いた分子標的薬が有効とされ、海外にて第三相臨床試験が進行中である。しかし、食道癌におけるPARP1発現の意義やPARP1阻害による有効性は、いまだ明らかにされていない。本研究では、食道癌患者におけるPARP1発現の意義とそのメカニズムについて検討することを目的として研究計画を立案した。 〔方法ならびに成績 (Methods / Results)〕 1998年1月から2011年12月まで大阪大学医学部附属病院において、術前未治療の食道扁平上皮癌に対して根治切除術を施行された86例の切除検体を用いて免疫組織学的染色を行い、食道扁平上皮癌組織におけるPARP1発現について解析を行った。過去の報告を参考に染色強度によってPARP1の発現評価を行った結果、PARP1高発現群は32例 (37.2%)、低発現群は54例 (62.8%) に認められた。PARP1発現と臨床病理学的因子を検討した結果、両群間に有意差は認めなかった。5年全生存率はPARP1高発現群31.6%に対して、PARP1低発現群は55.7%であった (ハザード比2.25、95%信頼区間1.23-4.11、log-rank $p=0.0066$)。多変量解析では、PARP1高発現はpT因子やpN因子とならび独立した有意な予後不良因子であった (ハザード比2.39、95%信頼区間1.29-4.44、$p=0.0061$)。 食道扁平上皮癌細胞株 (TE1, TE4, TE5, TE6, TE8, TE9, TE10, TE11) の中から、PARP1高発現を認めたTE6とTE9を用いて、siRNAによるPARP1のknock downを行ったところ、増殖抑制を認めた ($p<0.05$)。細胞周期に関しては、G2/M期停止によるG2/M期割合の増加 (TE6: 9.1%→27.2%, TE9: 13.9%→26.1%) を認めた ($p<0.01$, $p<0.001$)。G2/Mチェックポイントの関連分子のWestern blotでは、PARP1発現抑制によって、checkpoint kinase 2 (Chk2) の発現およびリン酸化 (Thr68) が抑制されていた。Chk2の下流であるcell division control (cdc) 25cについても同様に発現量に変化はないが、そのリン酸化 (Thr48) が抑制されていた。更に下流のcdc2についても発現量に変化はないが、その活性化に必要なTyr15の脱リン酸化が抑制されていた。またcdc2と複合体を形成するcyclinB1の発現量に変化は認めなかった。以上のことからPARP1発現抑制によりChk2-cdc25c経路の抑制を介したG2期からM期への細胞周期の停止が起こっていることが確認された。 〔考察ならびに総括 (Discussion / Conclusion)〕 本研究では、食道扁平上皮癌において、PARP1高発現は予後不良因子であり、新規予後マーカーとなる可能性が示唆された。さらに、PARP1阻害によりG2/M期の停止を介した細胞増殖が抑制されることを証明した。しかし、PARP1阻害のみではアポトーシス誘導は認めなかったことから、化学療法との組み合わせが求められる。PARP1発現阻害の作用機序から、現在食道癌における標準化学療法の一つであるシスプラチンに代表されるようなDNA損傷やDNA修復阻害作用をもった抗癌剤との併用によるシナジー効果が期待される。 本研究結果より、食道扁平上皮癌においてPARP1の阻害が有効な治療となる可能性が示唆され、今後PARP1を治療標的とした新規治療法の開発が期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山本 昌明		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授	石井 竜一
	副 査 大阪大学教授	野々村 祝夫

論文審査の結果の要旨

Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (以下、PARP1)は、DNA修復、特に1本鎖修復に関わる分子として報告され、中でも乳癌や卵巣癌において治療標的分子となることが近年報告されている。しかし、食道癌におけるPARP1発現の意義やその予後との関連については、いまだ明らかにされていなかった。本研究では食道癌におけるPARP1発現の意義やメカニズムについて検討したものである。研究は、食道癌患者の手術標本を用いてPARP1発現と予後との検討をされ、PARP1高発現は低発現に比べ、有意に予後が悪いことを認めた。また、食道癌細胞株を用いたPARP1の阻害では、細胞周期のG2/M期の停止を介した細胞増殖の有意な抑制が確認された。

本研究結果より、食道扁平上皮癌においてPARP1の阻害が有効な治療となる可能性が示唆され、今後PARP1を治療標的とした新規治療法の開発が期待される。

以上より、食道扁平上皮癌のPARP1発現に着目した本研究は、がん研究における新たな知見と考えられ、学位に値すると思う。